

ИНФЕКЦИИ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

инфекции В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ



ЧАЙКА ВЛАДИМИР КИРИЛЛОВИЧ
член-корреспондент АМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель науки и техники Украины,
генеральный директор Донецкого регионального центра
охраны материнства и детства, заведующий кафедрой акушерства,
гинекологии и перинатологии ФПО Донецкого государственного
медицинского университета им. М. Горького,
депутат Донецкого областного совета народных депутатов трех созывов

Родился 14 января 1938 г. в г. Волноваха.

Основатель научного направления охраны репродуктивного здоровья человека в Украине. Впервые в Украине организовал и возглавил университетскую акушерско-гинекологическую клинику Донецкий региональный центр охраны материнства и детства (1992 г.). Инициатор создания первого в Европе памятника Женщине-Матери, открытие которого состоялось в 2003 году.

Автор 750 научных печатных работ. При научной консультации и под его руководством выполнено 6 докторских и 52 кандидатских диссертаций.

Профессор Чайка В.К. награжден орденами Шахтерской славы трех степеней. Заслуженный деятель науки и техники Украины. Дважды награжден Почетной Грамотой МЗ Украины, а также Почетной Грамотой Кабинета Министров Украины, неоднократно Почетными Грамотами Донецкой областной и городской госадминистраций, трижды лауреат всеукраинского конкурса "Золотая Фортуна". Награжден орденом "За заслуги" III степени и Золотой медалью "Независимость Украины". Почетный гражданин г. Волновахи и г. Донецка.

**УДК618.1/.7:616.9 ББК
Р 71/716**

Инфекции в акушерстве и гинекологии: Практическое руководство /
Под ред. проф. В.К. Чайки. — Донецк: ООО «Альматео», 2006. — 640 с.

Эта книга — плод многолетней научной и практической работы двух больших коллективов единомышленников — НИИ медицинских проблем семьи Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького и Донецкого регионального центра охраны материнства и детства.

В предлагаемом издании обобщен опыт донецких ученых по лабораторной диагностике, клинике, лечению и профилактике инфекционных заболеваний в акушерстве и гинекологии, а также собраны новые и наиболее ценные данные научных и практических исследований, посвященных этой проблеме.

Книга ориентирована на акушеров-гинекологов, педиатров, эпидемиологов, инфекционистов и врачей других специальностей. Основная задача — добиться сотрудничества и взаимопонимания в решении одной из главных проблем акушерства и неонатологии, связанных со снижением материнской, перинатальной заболеваемости и смертности.

ISBN 966-8698-08-8

**УДК 618.1/.7:616.9
ББК Р 71/716**

© ООО «Альматео», 2006

ВВЕДЕНИЕ

Глубокоуважаемые коллеги!

Дорогие читатели!

Прежде чем открыть нашу книгу и ознакомиться с ней подробно, просим вас ответить на один простой вопрос: «Что самое главное в жизни человека?» Кто-то скажет, что главное — это семья, и будет прав, потому что одинокому человеку без родных и близких рядом неуютно жить на свете. Для кого-то главным в жизни является материальное благополучие, для кого-то — карьера... А кто-то из вас ответит, что самое главное — это здоровье, которое дороже всех богатств на свете, и, конечно, будет прав.

Но, наверное, все вы согласитесь с тем, что самым главным богатством, счастьем и смыслом человеческого существования являются дети, без которых невозможно продолжение жизни на земле. Любовь к ребенку была и остается основной движущей силой. И, разумеется, всем нам нужно, чтобы дети рождались и росли здоровыми, крепкими. Ради этой цели мы с вами каждый день надеваем белые халаты и идем в родзалы, операционные, врачебные кабинеты.

Как сделать так, чтобы каждый ребенок в нашей стране родился здоровым? Как оградить его от воздействия вредных факторов еще в утробе матери?

В условиях глубокого демографического кризиса в Украине, когда наблюдается постоянный рост смертности населения (в том числе трудоспособного), при значительном снижении рождаемости (в некоторых областях она в 1,5-2 раза ниже, чем смертность) пристального внимания требует проблема рождения здорового ребенка и выхаживания каждого новорожденного.

По данным ВОЗ, Украина занимает последнее место среди стран Европы как по показателям рождаемости, так и природного прироста населения, а уровень общей смертности в два раза превышает аналогичный показатель в экономически развитых странах (16,0 против 9,0 на тысячу населения).

----- Введение -----

За годы независимости Украины правительство страны приняло серьезные документы, посвященные охране материнства и детства, а именно: Указ Президента Украины «Про День матері» № 489/99 от 10.05.1999; Указ Президента Украины «Про національну програму «Репродуктивне здоров'я 2001-2005» № 203/2001 от 26.03.2001; Указ Президента Украины «Про заходи щодо заохочення народжуваності в Україні» № 5/2002 от 03.01.2002; Национальную программу «Репродуктивне здоров'я 2001-2005»; Национальную программу «Діти України»; Концепция государственной программы «Репродуктивне здоров'я нації».

Несмотря на это негативные явления в воспроизведении населения наблюдаются на фоне ухудшения здоровья беременных: за последние пять лет среди будущих матерей в 2,5 раза увеличилась частота анемии, в 3 раза — заболеваний мочевыделительной системы, в 1,6 раза — распространенность болезней системы кровообращения, в 10 раз — заболеваний щитовидной железы.

Низкий уровень соматического и репродуктивного здоровья женщин до беременности и осложнения во время гестации обуславливают высокую частоту осложненных родов (67,39 на 100 родов), рост материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

По данным МЗ Украины, сегодня в нашей стране рождается только 6% практически здоровых детей. Каждый третий ребенок имеет отклонения в физическом или психическом здоровье, каждый второй является носителем цитомегаловируса, вируса простого герпеса или других инфекций.

Среди детей первых лет жизни более трети относятся к группе часто и длительно болеющих респираторными заболеваниями.

По мнению отечественных педиатров, ведущую роль в формировании здоровья детей играют особенности внутриутробного развития плода.

Заболеваемость, связанная с инфекциями перинатального периода, среди новорожденных в нашем государстве составляет 6,2 случая на тысячу родившихся живыми, а в некоторых регионах достигает 29,9. Этот показатель имеет особенно большую распространенность среди недоношенных детей и колеблется от 29,6 до 102,7 по Украине в целом.

Инфекционная патология диагностируется у 50-60% госпитализированных доношенных и у 80% недоношенных новорожденных. По результатам патологоанатомических исследований, у 38% умерших детей инфекции являются основной причиной смерти или же сопутствующей нозологией, которая осложняет течение основного заболевания.

Инфекционная патология в структуре перинатальной смертности занимает пятое место. В то же время это ведущая причина мертворождения, достигающая 22,6% на тысячу детей, рожденных мертвыми.

Под такими диагнозами, как внутриутробная гипоксия, асфиксия, родовая травма, часто скрывается инфекционная патология, которая не всегда вовремя диагностируется и подвергается патогенетической терапии, в связи с чем частота инфекционной патологии намного выше, чем регистрируется.

Повышение удельного веса инфекций перинатального периода в структуре неонатальной заболеваемости и смертности, где в последние годы преобладают заболевания, вызванные анаэробными и грамотрицательными возбудителями, определяет актуальность проведения дальнейших исследований относительно оптимизации их ранней диагностики, лечения и профилактики.

Высокая частота инфекций перинатального периода напрямую связана с увеличением количества инфицированных женщин репродуктивного возраста. Данное положение подтверждает грустная статистика: на сегодняшний день цитомегаловирусная инфекция довольно широко распространена, количество серопозитивных лиц составляет от 60 до 90% в зависимости от региона, социально-экономических условий жизни. По данным литературы, практически треть населения земли инфицирована герпетической инфекцией (почти 90% детей и подростков в возрасте до 15 лет) или является вирусоносителями.

Хламидийная инфекция у молодых женщин в развитых странах является наиболее распространенной среди заболеваний, передающихся половым путем. По данным ВОЗ, ежегодно регистрируется 90 миллионов больных, инфицированных хламидиями (хламидиоз обнаруживается в 1,5 раза чаще, чем гонорея, и в 7,4 раза чаще, чем сифилис). Современная ситуация характеризуется увеличением распространенности ВИЧ-инфекции в Украине. В 2004 году по сравнению с 2003 годом количество ВИЧ-инфицированных женщин возросло в 1,6 раза, что обуславливает рост числа детей, рожденных этими пациентками. Современное состояние и тенденции, наблюдающиеся в заболеваемости женщин и новорожденных, порождают замкнутый цикл: больной плод - больной ребенок - больной подросток - больные родители. Продолжительность этого цикла составляет 20-25 лет, и с каждым новым циклом патологическая поражаемость новорожденных возрастает.

Достижения, направленные на снижение перинатальной заболеваемости и смертности в индустриально развитых странах, осно-

ваны на широком клиническом внедрении научных исследований, а также на богатом опыте, накопленном за последнее столетие.

В Украине нет статистических сведений о распространенности и смертности детей от внутриутробных инфекций, нет достоверных данных об идентификации возбудителей инфекционной патологии, а существующие алгоритмы обследования и ведения таких пациентов требуют совершенствования и индивидуального подхода в каждом конкретном случае.

Усилиями наших ученых, в частности, академика В.Н. Казакова, а также при содействии генерального секретаря Европейского общества инфекционных заболеваний в акушерстве и гинекологии (ESIDOG) профессора У.Б. Хойме (Германия) в Украине в 1996 году создано Украинское Национальное общество инфектологов в акушерстве и гинекологии (УНОИАГ), президентом которого является член-корреспондент АМН Украины, доктор медицинских наук, профессор В.К. Чайка.

Общество инфектологов объединяет ученых и практикующих врачей всех регионов Украины, занимающихся проблемами инфекционных заболеваний в акушерстве и гинекологии.

В своей повседневной работе мы руководствуемся основным принципом: здоровье каждого ребенка начинается с зачатия. Репродуктивное здоровье будущих родителей, снижение жизненного уровня населения, хронический стресс, связанный с изменением социальной формации в стране и экономическими неурядицами, беременность вне брака, трансформация репродуктивного поведения подростков, увеличение сексуально-трансмиссивных заболеваний, вредные привычки (алкоголизм, наркомания, курение), низкий уровень санитарной культуры населения — это далеко не полный перечень значимых факторов, которые определяют здоровье будущих поколений.

Исходя из этого, каждодневная работа врача должна быть направлена на сохранение здоровья будущих матерей (правильнее будет сказать — семьи), оказание всесторонней помощи и благоприятных условий, чтобы свести к минимуму влияние повреждающих факторов при вынашивании беременности.

В течение семи лет Донецкий региональный центр охраны материнства и детства ведет работу по программе «Безопасное материнство», основанной на рекомендациях ВОЗ по деторождению. Нами разработана система пренатальной подготовки семьи к родам, цель которой состоит в оказании помощи супружеской паре адаптироваться к беременности, осознанно подготовиться к родам и родить здорового ребенка.

В предлагаемом издании обобщен опыт донецких ученых по лабораторной диагностике, клинике, лечению и профилактике инфекционных заболеваний, а также собраны новые и наиболее ценные литературные данные как отечественных, так и зарубежных авторов, посвященные этой проблеме.

Наша книга — плод многолетней научной и практической работы двух больших коллективов единомышленников — НИИ медицинских проблем семьи Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького и Донецкого регионального центра охраны материнства и детства.

Авторы этой книги неоднократно выступали с докладами о проблемах, связанных с патологией у женщин, их новорожденных, у девочек и девушек-подростков, на международных конгрессах, симпозиумах, съездах, конференциях, публиковали статьи в центральных журналах. Эти проблемы отражены в монографиях «Основы репродуктивной медицины» (2001), «Невынашивание беременности: проблема и тактика лечения» (2001), «Современные направления амбулаторной помощи в акушерстве и гинекологии» (2003), «Антифосфолипидный синдром» (2004), «Актуальные вопросы в акушерстве и гинекологии» (1997, 1999).

В процессе работы над книгой, накопления материала и ознакомления с новейшими данными международной литературы изменялось и отношение авторов этой книги к общепринятым в нашей стране подходам к диагностике, лечению и профилактике инфекционной патологии у беременных. Несомненно, за последние десятилетия в Украине сделан огромный шаг вперед в диагностике и лечении урогенитальных и TORCH-инфекций. Во многих регионах приобретены лабораторное оборудование и реактивы для инфекто-логических исследований, обследовано большое количество пациентов, разработаны и внедрены различные схемы диагностики, ведения беременности и родов у женщин с хронической инфекцией, вирусоносителей. Долгое время эти схемы и рекомендации мы считали бесспорно единственно правильными, они ни у кого не вызывали сомнений.

Однако опыт зарубежных коллег из Швеции, Швейцарии, Германии и других стран, проведенные ими рандомизированные, научно-доказательные исследования в этой области заставили нас усомниться в правильности некоторых подходов к диагностике и лечению инфекционных заболеваний, особенно в акушерстве. Не отрекаясь от собственного многолетнего уникального опыта и в то же время уважая мнение иностранных коллег, мы приводим и их

точку зрения, давая читателю право на формирование собственного мнения по данным вопросам.

Книга ориентирована на акушеров-гинекологов, педиатров, эпидемиологов, инфекционистов и других заинтересованных лиц. Основная наша цель — добиться сотрудничества и взаимопонимания в решении одной из главных проблем акушерства и неонатологии, связанной со снижением материнской, перинатальной заболеваемости и смертности.

Мы надеемся, что наш коллективный труд найдет своих сподвижников и последователей. Хочется думать, что книга пригодится нынешнему и будущим поколениям врачей-клиницистов, которые занимаются проблемами инфекционной патологии.

Авторы будут признательны вам за конструктивные замечания, советы и предложения по усовершенствованию книги — все они будут учтены при последующих ее переизданиях.

МИКРОБИОЛОГИЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ТРАКТА ЗДОРОВОЙ ЖЕНЩИНЫ

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОЦЕНОЗА ГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

О.Л. Антонова, И.Т. Говоруха, Л.З. Гриценко, К.В. Чайка

Генитальный тракт женщин с точки зрения биологии можно представить как совокупность нескольких биотопов. Биотоп, или экологическая ниша (система), — это среда обитания одного или нескольких видов микроорганизмов, характеризующаяся определенными параметрами: типом и концентрацией питательных веществ, рН, окислительно-восстановительным потенциалом, температурой, гидратацией, уровнем гормонов, кислорода и другими параметрами.

Влагалище, вагинальная микрофлора и влагалищная среда у женщин образуют единый гармоничный биотоп, который обеспечивает защиту от внедрения патогенных возбудителей в половую систему и предотвращает распространение инфекционного процесса во внутренние половые органы.

Влагалище покрыто многослойным неороговевающим плоским эпителием, который подвержен циклическим изменениям в ответ на действие половых гормонов. Важным показателем резистентности вагинального эпителия является количество гликогена, который содержится преимущественно в поверхностных клетках. Поскольку эти клетки постоянно слущиваются и подвергаются цитолизу, гликоген освобождается, обеспечивая питательный субст-

рат для нормальной микрофлоры. Установлено, что у женщин репродуктивного возраста на содержание гликогена и его ферментацию оказывает влияние гормональный статус в различные фазы менструального цикла. Большое количество гликогена в вагинальном эпителии — это результат влияния циркулирующих эстрогенов. Максимальное накопление гликогена приходится на момент овуляции. Гликоген метаболизируется лактобациллами до молочной кислоты, что и определяет низкий рН (3,8-4,5) вагинального содержимого и обеспечивает защиту этого биотопа, а также обуславливает микроэкосистему влагалища.

Основное свойство нормальной флоры каждого биотопа — ее способность к самовосстановлению. Так, при изучении микробного пейзажа влагалища до и через 24 часа после обработки влагалища йодоформом отмечается ее полное восстановление.

Микрофлора влагалища функционирует в вагинальном секрете (ВС). Вагинальный секрет состоит из транссудата, который освобождается из капилляров слизистой влагалища, секрета желез слизистой канала шейки матки и бартолиниевых желез, лейкоцитов и клеток слущенного эпителия. Вагинальный секрет содержит воду, неорганические соли, муцин, белки, углеводы, жирные кислоты, мочевины, лизоцим. Среди протеинов преобладают альбумины и иммуноглобулины. Количество секрета влагалища варьирует на протяжении менструального цикла, зависит от влияния эстрогенов и становится максимальным (до 5 мл в сутки) в период овуляции. В секреторную фазу (фазу желтого тела), когда преобладает прогестерон и тормозится образование цервикальной слизи, количество вагинального секрета уменьшается.

Вагинальная микрофлора включает в себя как микроорганизмы, формирующие нормальную резидентную микрофлору, так и случайно занесенные из окружающей среды (транзиторные) непатогенные, условно-патогенные, патогенные бактерии. Эти транзиторные микроорганизмы, как правило, не способны к длительному пребыванию в генитальном тракте и не вызывают развития патологического синдрома до тех пор, пока неиммунные и иммунные защитные механизмы способны обеспечить свою барьерную функцию. Защитные механизмы препятствуют избыточному размножению экзогенных микроорганизмов и внедрению их в слизистую оболочку стенки влагалища с последующим распространением в мочеполовые и в другие органы и ткани.

В настоящее время установлено, что вагинальная микрофлора включает в себя как аэробные, так и анаэробные микроорганизмы. Видовой состав микрофлоры генитального тракта здоровых жен-

щин репродуктивного возраста представлен в таблице 1.1. При этом различают два вида анаэробов: факультативные, способные существовать как при отсутствии, так и при доступе кислорода воздуха, и облигатные, которые могут существовать только в бескислородной среде. К резидентной микрофлоре относятся микроорганизмы, постоянно входящие в состав нормальной микрофлоры влагалища и играющие важную роль в метаболизме, они обеспечивают определенный уровень колонизационной резистентности, защищая от возбудителей инфекционных заболеваний.

Представители транзисторной части микрофлоры достаточно часто, но не постоянно, встречаются у здоровых женщин. Среди бактерий, относящихся к обеим составным частям микрофлоры, возможны межвидовые замещения.

Отделяемое влагалища женщин репродуктивного возраста в норме содержит 10^8 - 10^{10} микроорганизмов в 1 мл, при этом соотношение анаэробных и аэробных бактерий составляет от 2:1 до 10:1. Доминируют в микробиоценозе влагалища лактобактерии и бифидобактерии, из них преобладают продуцирующие H_2O_2 , и составляют 90-95% всех микроорганизмов.

Ведущее место в вагинальном микробиоценозе женщин занимают различные *лактобациллы* (табл. 1.2). До недавнего времени наиболее распространенным видом в вагинальном микробиоценозе считались *L. acidophilus*. Однако исследования последних лет свидетельствуют о том, что вагинальные лактобациллы представлены большим количеством видов. Р. Mardh выделил из вагинального отделяемого здоровых женщин 9 видов лактобактерии. По данным А.С. Анкирской (1999) и В.В. Муравьевой было обнаружено 7 видов лактобацилл, при этом преобладал вид *L. acidophilus* (52,5%). Однако, несмотря на разнообразие видового состава лактобацилл, выделяемых из влагалища здоровой женщины, наиболее часто встречаются *L. Jensenii*, *L. fermentum crispatus*, *L. gas-seri*, *L. acidophilus*, *L. plantarum* и др. Таким образом, слизистые генитального тракта у здоровых женщин репродуктивного возраста обсеменены преимущественно *Lactobacillus spp.*, в 95-98% случаев их концентрация составляет 10^6 - 10^9 КОЕ/мл.

С момента первого описания этих бактерий Додерлейном всеми исследователями было признано, что лактобациллы действуют как защитные факторы против размножения патогенных бактерий.

Выделяют несколько механизмов контроля лактобацилл вагинальной экосистемы. Один из них связан с образованием молочной кислоты и ряда других органических кислот, поддерживающих низ-

Таблица 1.1. Видовой состав микрофлоры генитального тракта
здоровых женщин репродуктивного возраста

		Облигатные анаэробные микроорганизмы	Факультативно-анаэробные и аэробные микроорганизмы
Грамположительные	палочки	Lactobacillus spp. Bifidobacterium spp. Eubacterium spp. Clostridium spp. Propionibacterium spp.	Corynebacterium spp. Acinetobacter spp. Mobiluncus spp. Gardnerella vaginalis
	кокки	Peptococcus spp. Peptostreptococcus spp.	Staphylococcus: S. epidermidis S. aureus Streptococcus: S. agalactiae (rp. B) Enterococcus
Грамотрицательные	палочки	Bacteroides spp. Prevotella spp. Fusobacterium spp. Campylobacter spp.	Enterobacteriaceae: Echerichia Klebsiella spp. Enterobacter Proteus Acinetobacter Pseudomonas
	кокки	Veillonella spp.	—
Другие представители микромира		Candida spp. M. hominis M. fermentas M. genitalium U. urealyticum	

Таблица 1.2. Микроорганизмы, составляющие микрофлору
генитального тракта здоровых женщин
репродуктивного возраста

Микроорганизмы	Частота встречаемости (%)	Концентрация в КО единицах (КОЕ/мл)
1	2	3
Lactobacillus spp.	95-98	$10^{5,34}-10^8$
Bifidobacterium spp.	<10	$10^{5,45}$
Eubacterium spp.	+	10^3
Clostridium spp.	< 10	10^3
Propionibacterium spp.	25	10^3
Corynebacterium spp.	6-7	10^3-10^4
Bacteroides spp.	55	до 10^4
Prevotella spp.	55-61	до 10^4
Fusobacterium spp.	<10	10^3
Leptotrix spp.	+	
Campylobacter spp.	+	
Enterobacteriaceae:		$10^{3,57}$
E. coli	< 10	10^3
Klebsiella spp.	+	10^3
Enterobacter spp.	+	10^3
Proteus spp.	+	10^3
Acinetobacter spp.	+	10^3
Mobiluncus spp.	+	10^3
Pseudomonas	+	10^3
Gardnerella vaginalis	< 10	
Staphylococcus spp.:		$10^{3,94}-10^{3,57}$
Staphylococcus epidermidis	+	+
Staphylococcus aureus	< 10	+

1	2	3
Micrococcus spp.	35	+
Enterococcus spp.	10	$10^{3,67}-10^4$
Streptococcus spp.	< 10	$10^5-10^{5,2}$
Streptococcus гр. В	5-25	10^4-10^5
Peptococcus spp.	40-90	10^3-10^4
Peptostreptococcus spp.	< 10	10^4
Veillonella spp.	5-25	10^3
Candida spp.	< 10	10^4
M. hominis	15	10^4
M. fermentas	<10	10^3
M. genitalium	<10	10^3
U. urealyticum	< 10	10^3
Actinomyces spp.	<10	10^2

Примечание. (+) — процент выделения микроорганизма в литературе не указан.

кий РН влагалищной среды, что приводит к повышению редокс-потенциала и контролю за размножением анаэробов.

Вторым механизмом регуляции микрофлоры влагалища является образование лактобактериями перекиси водорода, и это тоже подавляет колонизацию биотопа патогенной микрофлорой.

Еще один механизм обусловлен высокой адгезивной способностью лактобактерий к поверхности эпителиальных клеток. Адгезином лактобактерий является липотейхоевая кислота или лектин. Прикрепляясь к эпителиоцитам, лактобактерий покрывают стенку влагалища сплошным слоем и препятствуют адгезии других микробов к рецепторам эпителия, обеспечивая тем самым колонизационную резистентность.

Лактобактерий имеют еще один механизм контроля за микрофлорой влагалища путем воздействия на различные звенья иммунной системы, регулируя неспецифический и специфический

клеточный и гуморальный иммунитет. Отмечено повышение фагоцитарной активности макрофагов и нейтрофилов, их перекислых систем с увеличением фагоцитоза под воздействием различных видов лактобацилл.

Очень важным моментом является стимуляция секреторных иммуноглобулинов класса А в биотопе влагалища, играющих большую роль в обеспечении колонизационной резистентности слизистых оболочек. Получены данные об усилении лактобациллами антиинфекционной резистентности и повышении противовирусной и антибактериальной защиты путем индукции ими альфа-, бета- и гамма-интерферонов.

Кроме того, лактобактерии вырабатывают протеиноподобные бактериальные субстанции — бактериоцины, которые также участвуют в регуляции колонизационной резистентности влагалищного микробиоценоза, подавляя рост других микроорганизмов.

Бифидобактерии являются еще одной важной составляющей в защите генитального тракта от агрессии внешней среды. Бактерии, принадлежащие к строгим анаэробам, находят у здоровых женщин с частотой 10%, а во время беременности — от 20 до 62% в концентрациях от 10^3 до 10^7 КОЕ/мл исследуемого материала. Наиболее часто встречаются *B.bifidum*, *B.breve*, *B.adolescenties* и *B.longum*, которые ингибируют рост таких микроорганизмов, как эшерихии, клебсиеллы, гарднереллы, стрептококки, за счет выраженной кислотообразующей способности и активной адгезии к эпителиоцитам стенок генитального тракта. Бифидобактерии способны продуцировать бактериоцины, лизоцим, аминокислоты и витамины, которые активно используются в биотопе нижних половых путей здоровой женщины для поддержания нормального микробиоценоза.

Другими представителями нормальной микрофлоры полового тракта здоровой женщины являются *пептострептококки* (*Pepto-coccus* spp. и *Peptostreptococcus* spp), которые обнаруживают с частотой от 40% до 90% в количестве 10^3 - 10^4 КОЕ/мл. Эти грам-положительные анаэробные кокки выделяются на протяжении всех периодов жизни. Наиболее часто встречаются *P. asaccharolyticus*, которые определяются в вагинальной среде у здоровых женщин в 80% случаев. Несмотря на то, что пептострептококки составляют часть нормальной микрофлоры генитального тракта, их обнаруживают также при различных гнойно-воспалительных процессах в женских половых органах. В ассоциации с другими анаэробными бактериями их выделяют при бактериальном вагинозе, при этом их концентрация составляет 10^5 КОЕ/мл и выше.

Типичными представителями нормальной микрофлоры полового тракта у женщин из *пропионобактерий* являются *P. asnes*, которые выделяются с частотой до 25% и в количествах, не превышающих в норме 10^4 КОЕ/мл исследуемого материала. Это грамположительные неспорообразующие полиморфные палочки, которые являются анаэробами. За счет вырабатываемых ими органических кислот они участвуют в поддержании колонизационной резистентности и обладают иммуномодулирующими свойствами.

Во влагалище здоровых женщин редко определяются представители рода *кловстридий* (*Clostridium* spp.) — с частотой не более 10%.

Мобилункус (*Mobiluncus* spp.) — микроорганизмы, выделяемые у 5% здоровых женщин. Наиболее часто встречаются *M. curtisii* subsp. и *M. mulieris*, основное значение они приобретают при бактериальном вагинозе. Эти микроорганизмы обладают способностью к адгезии к стенкам слизистых генитального тракта и производят муколитические ферменты: муциназу и сиалазу. Повышение активности этих ферментов в вагинальном секрете может сопровождаться разрывом плодных оболочек и развитием преждевременных родов.

В состав вагинальной флоры, кроме классической флоры Do-derlein (лактобактерии, бифидобактерии и пептострептококки), входят облигатно-анаэробные грамотрицательные палочки, относящиеся к родам *Bacteroides*, *Prevotella*, *Fusobacterium* и *Porphyromonas*.

Анаэробно-облигатные грамотрицательные бактерии выделяют у 85-90% здоровых женщин в количествах 10^3 - 10^4 КОЕ/мл исследуемого материала. Роль этих микроорганизмов до конца не изучена, но известно, что некоторые виды обладают патогенными свойствами. В норме являясь частью вагинальной флоры, они могут быть ответственны за развитие острых воспалительных заболеваний гениталий и обнаруживаются в высоких концентрациях при бактериальном вагинозе.

Наиболее часто встречающимся во влагалище видом из бактериоидов являются *Bacteroides urealyticum*, которые выделяются у здоровых женщин с частотой до 55%. Бактериоиды *B. fragilis*, выявляются у здоровых женщин. В норме их количественные концентрации не превышают 10^3 - 10^4 КОЕ/мл исследуемого материала.

Частота обнаружения представителей рода *превотеллы* (*Prevotella*) в вагинальном тракте здоровых женщин достигает 60% случаев, а их количество не превышает 10^4 КОЕ/мл исследуемого

материала. Из вагинального тракта здоровых женщин наиболее часто выделяют *P. bivia* и *P. disiens* (61%).

Типичным представителем рода *Porphyromonas* в вагинальном секрете является *Porphyromonas asaccharolitica*. Количественный уровень этих бактерий не превышает 10^3 КОЕ/мл исследуемого материала, а частота выделения достигает 31% случаев.

По сравнению с другими, строго анаэробными бактериями, колонизирующими влагалище женщины, *фузобактерии* (*Fusobacterium* spp.) в норме встречаются редко — до 8% и в концентрациях, не превышающих 10^3 КОЕ/мл исследуемого материала. Наиболее часто обнаруживают *F. nucleatum*.

Вейлонеллы (*Veillonella*) — это грамотрицательные кокки, которые выделяют в количестве 10^3 КОЕ/мл исследуемого материала в норме, с частотой 5-25%.

Гарднереллы — факультативно-анаэробные бактерии. *G. vaginalis* — единственный представитель этого рода, который встречается у 50% сексуально активных женщин, нередко достигая 10^6 КОЕ/мл исследуемого материала. Эти микроорганизмы обладают выраженной способностью к адгезии на поверхности вагинальных эпителиоцитов. Они могут продуцировать муколитические ферменты и гемолизины и играют существенное значение в развитии бактериальных вагинозов.

Коринебактерии — грамположительные аэробные или факультативно-анаэробные полиморфные бактерии. Во влагалище здоровых женщин обнаруживаются в 6-7% случаев в количестве 10^3 - 10^4 КОЕ/мл влагалищного секрета. Наиболее часто выделяют *C. minutissimum*, *C. equi*, *C. aguticum*, *C. xerosis*. Другие коринебактерии в норме обнаруживаются крайне редко.

У сексуально активных женщин из *микоплазм* чаще выделяют *M. hominis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*, которые считаются условно-патогенными микроорганизмами.

В норме *Ureaplasma urealyticum* выделяют у 6-7% женщин в количестве 10^3 - 10^4 КОЕ/мл, *M. hominis* — у 2-15% женщин в количестве 10^3 КОЕ/мл исследуемого материала. При бактериальном вагинозе основное значение придается *M. hominis*, частота определения которой достигает 30%, а количественный уровень возрастает до 10^5 КОЕ/мл исследуемого материала и ассоциируется с другими облигатными анаэробами, гарднереллами.

Стафилококки — грамположительные факультативно-анаэробные кокки. К видам, наиболее часто встречающимся во влагалище у здоровых женщин, относятся эпидермальные стафилококки (*S. epidermidis*). Их количество в исследуемом материале

варьирует — 10^3 - 10^4 КОЕ/мл. Золотистые стафилококки коагула-
зоположительные (*S.aureus*) обычно колонизируют влагалище
транзиторно и обнаруживаются лишь в 5% случаев. Микроорганизмы
последнего вида способны вырабатывать токсин, результатом действия
которого может быть синдром токсического шока.

Стрептококки — грамположительные факультативно-анаэробные
кокки. В норме во влагалище здоровых женщин выделяют следующие
стрептококки: стрептококки *viridans* («зеленящие» стрептококки или а-
гемолитические), стрептококки серологической группы В — *S. agalactiae*
и представители рода *Ep-terococcus*. Частота обнаружения и количество
стрептококков, принадлежащих к этим группам, значительно варьирует и
по различным данным составляет для стрептококков *viridans* от 1 до 55%
и 10^4 - 10^6 КОЕ/мл исследуемого материала. Для стрептококков группы В
— от 5 до 25% и 10^4 - 10^5 КОЕ/мл исследуемого материала, для
энтерококков — от 9 до 10% и 10^4 - 10^5 КОЕ/мл исследуемого материала.

В последние годы в генезе послеродовой и перинатальной инфекции
увеличилась роль стрептококков группы В (особенно *S. agalactiae*), а
также повысилась частота носительства этих микроорганизмов в
половых путях здоровых женщин (от 5 до 25%). Следует отметить, что у
беременных носительство обнаруживается чаще — в 20,4%, а у
небеременных — в 9,4% случаев.

Из кишечного тракта новорожденных *Streptococcus agalactiae* может
быть выделен в 10-20% случаев. Считается, что дети инфицируются от
матери во время родов при прохождении через родовые пути, причем в
случае преждевременного разрыва плодных оболочек или при
акушерских манипуляциях, сопровождающих роды, риск контаминации
плода повышается. Стрептококки этого вида способны вызывать
тяжелые заболевания органов дыхания, менингиты, септицемии, которые
нередко приводят к летальному исходу.

Энтеробактерии — грамотрицательные факультативно-анаэробные
палочки. Наиболее часто встречающимся видовым представителем
является *E. coli* — представитель рода *Escherichia*. Частота их выделения
варьирует от 9 до 25%, а количество — от 10^3 до 10^4 КОЕ/мл
исследуемого материала. Среди других бактерий семейства
Enterobacteriaceae, *Klebsiella* и *Enterobacter* также могут быть выделены
из влагалища здоровых женщин, однако значительно реже — 2-4%
случаев. Энтеробактерии могут вызывать воспалительные процессы
урогенитального тракта.

Дрожжевые грибы рода *Candida* присутствуют во влагалище здоровых женщин с частотой до 10% и в количестве до 10^4 КОЕ/мл исследуемого материала. При этой концентрации они не вызывают развития патологического процесса и не способны нарушать жизнеспособность и функцию лейкоцитов. Наиболее часто обнаруживается *C. albicans*.

Таким образом, нормальная микрофлора женских половых органов включает сапрофитные и условно-патогенные аэробные и анаэробные микроорганизмы, которые находятся в биологическом равновесии друг с другом и являются одним из факторов неспецифической резистентности организма. Условно-патогенные микроорганизмы (УПМ) в определенных условиях (присоединение других инфекционных агентов, изменение физиологического и иммунного статуса и т. д.) могут реализовать свои патогенные свойства и стать возбудителями воспалительных заболеваний женских половых органов, а также послеродовых и послеоперационных осложнений.

Эндоцервикс (слизистая оболочка цервикального канала) покрыт высоким однорядным цилиндрическим эпителием с базаль-но-расположенными ядрами. Продолжительность созревания клеток плоского эпителия эндоцервикса составляет около четырех дней. Слизистая оболочка цервикального канала представляет собой щели и углубления, выстланные цилиндрическим эпителием, которые называют цервикальными железами (в отличие от трубчатых и гроздевидных желез). Циклические изменения в эпителии эндоцервикса выражены слабо. Обильная секреция слизи наблюдается во время фолликулярной фазы, особенно в предовулятор-ный период. После овуляции секреция изменяется, становится скудной.

Биохимические и электронно-микроскопические исследования показали сложное строение слизи. Она представляет собой мицеллярную сеть гликопротеинов, межмицеллярные пространства которой заполнены цервикальной плазмой. Кристаллизации слизи способствуют ионы калия и хлорида натрия. Основная функция цилиндрического эпителия — секреторная. Количество и физико-химические свойства вырабатываемого слизистого секрета зависят от фазы менструального цикла.

Секрет имеет важное значение для оплодотворения и является барьером для инфекции. Слизистая пробка цервикального канала обладает бактерицидной, протеолитической активностью за счет присутствия в ней лизоцима и компонента лактоферрина. Кроме того, в слизи цервикального канала выявлены иммуноглобулины

всех классов, которые играют важную роль в местной защите от инфекций. Содержимое цервикального канала в физиологических условиях обычно стерильное; рН цервикального канала выше, чем во влагалище.

Верхние отделы генитального тракта в норме стерильны, но бактерии могут попадать восходящим путем в полость матки, фаллопиевы трубы, в полость малого таза при менструации, инструментальных вмешательствах, других воздействиях.

Обнаружение отдельных видов микроорганизмов в составе вагинальной и цервикальной микрофлоры не позволяет дать объективную оценку состояния микробиоценоза. Только количественные исследования, определяющие соотношение отдельных видов микроорганизмов, в полной мере характеризуют генитальный микробиоценоз.

Состав микрофлоры зависит от физиологического состояния женщины и изменяется в зависимости от возраста, фазы менструального цикла, при беременности и в послеродовом периоде. Имеют значение климатические условия проживания, сексуальная активность, уровень личной гигиены, применение лекарственных препаратов (контрацептивов, антибиотиков и др.), характер заболевания.

В норме влагалище у новорожденных девочек в первые часы жизни стерильно. Однако уже к концу первых суток после рождения оно колонизируется аэробными, факультативно-анаэробными и анаэробными микроорганизмами. В последующем (через несколько дней) в вагинальной микрофлоре у новорожденных начинают преобладать лактобактерии, их количество возрастает в репродуктивном периоде и уменьшается в менопаузе.

Преобладание лактобактерии в микрофлоре новорожденных связано с влиянием эстрогенов, полученных трансплацентарно от матери. Эстрогены индуцируют накопление в вагинальном эпителии гликогена, являющегося субстратом роста для лактобактерии. Последние расщепляют гликоген до образования молочной кислоты, что приводит к сдвигу рН в кислую сторону (до 4,4-4,6) и ограничению роста и размножения микроорганизмов, чувствительных к кислой среде.

В этот возрастной период видовой состав микрофлоры у новорожденных почти соответствует параметрам влагалища взрослых здоровых женщин. Однако через три недели после рождения материнские эстрогены метаболизируются, эпителий становится тонким, «незрелым», содержание гликогена в нем уменьшается, снижается содержание органических кислот, продуцируемых бак-

Глава 1

териями. pH влагалищного содержимого возрастает с 4,5 до 7,0, что способствует снижению количества лактобактерий и окислительно-восстановительного потенциала, а в микрофлоре начинают доминировать другие микроорганизмы. Общее количество микроорганизмов во влагалище у девочек со второго месяца жизни значительно ниже, чем в первый месяц после рождения.

В пубертатный период с началом менструальной функции под влиянием эстрогенов утолщается эпителиальный слой, на поверхности влагалищных эпителиоцитов увеличивается количество рецепторных участков для адгезии лактобактерий, в вагинальном эпителии повышается содержание гликогена, и с этого момента лактобактерий вновь доминируют во влагалище. Метаболизм лактобактерий способствует сдвигу pH в кислую сторону (3,8-4,5), повышение окислительно-восстановительного потенциала создает неблагоприятные условия для роста и размножения представителя патогенной микрофлоры.

У здоровых женщин репродуктивного возраста эстрогены воздействуют на эпителий влагалища в фолликулярную или пролиферативную фазу менструального цикла, а прогестерон — в лютеиновую или секреторную фазу. Поэтому микрофлора влагалища изменяется в разные фазы менструального цикла. Наименьшее количество микроорганизмов определяется в период менструации. Частота высеваемости и количество строго анаэробных и большинства аэробных представителей нормальной микрофлоры выше в пролиферативную фазу, чем в секреторную. На 2-14-й дни менструального цикла во влагалище аэробные бактерии преобладают над анаэробными микроорганизмами, а непосредственно перед менструацией количество строго анаэробных микроорганизмов в 100 раз выше, чем количество аэробных микроорганизмов. Уровень лактобацилл при этом остается постоянным.

При наступлении менопаузы в генитальном тракте снижается уровень эстрогенов в крови и количество гликогена в клетках многослойного плоского эпителия, понижается окислительно-восстановительный потенциал, уменьшается количество лактобактерий и бифидобактерий, pH среды приобретает нейтральное значение, обедняется качественный и количественный состав микрофлоры, преобладают другие представители облигатно-анаэробных бактерий.

Изменения вагинального микробиоценоза приводят к элиминации из влагалища основного компонента микрофлоры — лактобацилл, колонизации вагинального биотопа как транзисторными микроорганизмами, так и представителями патогенной микрофлоры.

ры. Возрастает риск возникновения инфекционных заболеваний влагалища.

Знания о микрофлоре половых путей (ее регуляции, изменчивости) чрезвычайно важны для понимания сути процессов, происходящих при инфекционных болезнях. Это в значительной степени способствует выработке адекватных лечебно-профилактических мероприятий и снижению заболеваемости у беременных и новорожденных, уменьшению количества осложнений гестационного процесса.

Выводы

1. Влагалище, вагинальная микрофлора и влагалищная среда у женщин образуют единый гармоничный биотоп, который обеспечивает защиту от внедрения патогенных возбудителей в половую систему и предотвращает развитие инфекционного процесса во внутренних половых органах.

2. Вагинальная микрофлора включает в себя аэробные и факультативно-эробные, факультативные и облигатно-анаэробные микроорганизмы.

3. Отделяемое влагалища женщин репродуктивного возраста в норме содержит от 10^8 до 10^{10} микроорганизмов в 1 мл, при этом соотношение анаэробов к аэробам составляет от 2:1 до **10:1**.

3. Перекись продуцирующие лактобациллы занимают ведущее место в вагинальном микробиоценозе здоровых женщин репродуктивного возраста и составляют около 90-95% всех микроорганизмов.

4. Условно-патогенные микроорганизмы, концентрация которых в норме колеблется от 10^3 до 10^5 КОЕ/мл, составляют нормальную флору генитального тракта, но в определенных условиях могут реализовать свои патогенные свойства и стать причиной воспалительных заболеваний женских половых органов.

5. Состав микрофлоры зависит от физиологического состояния женщины, изменяется в зависимости от возраста, фазы менструального цикла, при беременности и в послеродовом периоде.

Особенности микробиоценоза генитального тракта при беременности

Во время физиологически протекающей беременности pH влагалища остается низким (3,8-4,4). Этому способствует эстрогенная активность, которая приводит к росту клеток влагалищного эпите-

Глава 1

лия и увеличению накопления в них гликогена. Последний является субстратом для жизнедеятельности лактобактерий, в процессе метаболизма которых происходит образование молочной кислоты. Молочная кислота, в свою очередь, поддерживает в норме гомеостаз, при этом pH влагалища соответствует 3,8-4,4 и обеспечивает среду, необходимую для роста лактобактерий. Образуется замкнутый круг поддержки гомеостаза (схема 1.1).

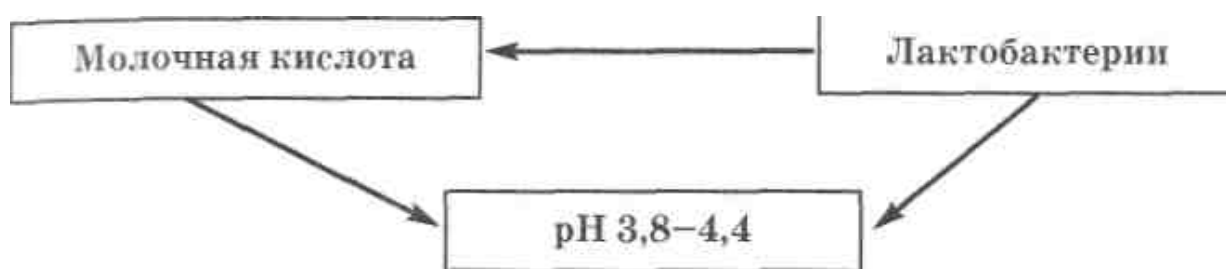


Схема 1.1

Перекись продуцирующие лактобактерии при взаимодействии с пероксидазой из цервикальной слизи и гаплоидными соединениями подавляют размножение патогенных бактерий. Лактобактерии при этом являются фактором неспецифической защиты. Их токсичность по отношению к патогенным микроорганизмам возникает при концентрации H_2O_2 -продуцирующих лактобактерии 10^6 КОЕ/мл.

Невосприимчивость организма беременной к повреждающим факторам и постоянство внутренней среды обеспечиваются микрофлорой, а также нервной, эндокринной и иммунными системами, действующими как единое целое.

Известно, что иммунитет у беременных находится в состоянии супрессии. С другой стороны, увеличение эстрогенного фона поддерживает «систему самоочищения» влагалища, увеличивая его кислотность. Таким образом, возникает динамическое равновесие между состоянием двух систем (схема 1.2).



Схема 1.2

На основе сравнительного анализа видового и количественного состава микрофлоры влагалища можно сказать, что в период гестации происходит уменьшение количества факультативно-анаэробных, грампозитивных палочек коринебактерий, стафилококков, стрептококков, энтерококков и грамотрицательных палочек — энтеробактерий, анаэробных грампозитивных палочек. Количество КОЕ лактобактерий и бифидобактерий в одном миллилитре увеличивается.

В первом триместре беременности среди факультативных анаэробов в 79% случаев выделяются коринебактерий (10^3 КОЕ/мл) и стафилококки — в 53% случаев (10^2 КОЕ/мл). Стрептококки и энтеробактерии определяются редко и в незначительных количествах. Среди облигатных анаэробов в 96% случаев высеваются лактобактерий (10^8 КОЕ/мл) и в 80% — бифидобактерий (10^4 КОЕ/мл). В 35% случаев идентифицируются пептострептококки (10^2 КОЕ/мл), а бактероиды — в 15% случаев. Грибы рода *Candida* высеваются в количестве 10^2 КОЕ/мл только в 9% случаев.

По мере увеличения срока беременности снижается численность некоторых групп микроорганизмов. Наблюдается тенденция к снижению как аэробных, так и анаэробных кокков и грамотрицательных палочек, а количество лактобактерий увеличивается в 10 раз по сравнению с таковым у небеременных женщин. Вследствие этих изменений формируется микробная среда с низкой вирулентностью, что обеспечивает незначительную контаминацию плода при его прохождении через родовые пути.

Относительное постоянство состава нормальной микрофлоры обеспечивается комплексом гомеостатических механизмов макроорганизма. Характер взаимодействия микрофлоры и макроорганизма в значительной мере определяется состоянием специфических и неспецифических механизмов иммунитета. Гуморальные показатели (система комплимента, лизоцим, опсонины, фибронектин) в комплексе с клеточными (макрофаги, полиморфноядерные лейкоциты, Т-лимфоциты) и элементами местного иммунитета (IgA-антитела) формируют защитные барьеры, которые обеспечивают динамическое равновесие между макроорганизмом и нормальной микрофлорой.

Нарушения микрофлоры родовых путей беременных женщин представляют опасность, так как могут являться причиной прерывания беременности, преждевременных родов, внутриутробного инфицирования плода и послеродовых осложнений у матери.

У рожениц в норме существенно изменяется качественный и количественный состав микрофлоры, приблизительно ко вторым

суткам после родов, увеличивается количество неспорообразующих грамотрицательных анаэробных микроорганизмов и снижается концентрация лакто- и бифидобактерий. На третьи сутки идет 100-кратное увеличение числа анаэробов. Микроэкология влагалища в послеродовом периоде характеризуется значительным увеличением численности представителей рода *Bacteroides*, *E. coli*, *Streptococcus B*, *D* и снижением количества лактобацилл. Данные изменения, возможно, обусловлены снижением уровня эстрогенов, травмой родового канала, другими факторами и могут способствовать развитию послеродового эндометрита. Эти изменения микрофлоры являются транзиторными, и восстановление вагинального микробиоценоза отмечается, как правило, к 6-10-й неделе послеродового периода.

Следует отметить, что микрофлора женщины в родах оказывает значительное влияние на формирование микрофлоры у новорожденных.

Первичная контаминация организма ребенка, в норме стерильного до рождения, осуществляется вагинальной микрофлорой в процессе прохождения через родовые пути матери. Состав микрофлоры кожных покровов, конъюнктивы, желудочного аспирата, кишечника новорожденного идентичен микрофлоре родового канала матери. Формирование микробиоценоза кишечника ребенка существенно влияет на течение периода новорожденности. Риск развития инфекционного процесса у новорожденных находится в прямой зависимости от степени обсемененности околоплодных вод и родовых путей.

Выводы

1. Микробиоценоз генитального тракта у беременных характеризуется увеличением лакто- и бифидобактерий и уменьшением численности других видов микроорганизмов по мере увеличения срока гестации.

2. Непатогенная и условно-патогенная микрофлора половых путей беременных женщин обеспечивает незначительную контаминацию плода при его прохождении через родовые пути.

3. Характер микрофлоры определяется состоянием специфических и неспецифических механизмов иммунитета.

4. Нарушения микрофлоры генитального тракта могут являться причиной прерывания беременности, преждевременных родов, внутриутробного инфицирования плода и послеродовых осложнений у матери, а также влияют на формирование микрофлоры у новорожденных.

ЛИТЕРАТУРА

Краснопольский В.И. Патология влагалища и шейки матки — М.: Медицина, 1997. — С.105-111.

Лактобациллы в акушерстве и педиатрии / Под ред. В.Е. Радзинского. — Ашгабат, 1994. — 102 с.

Микроэкология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах: Учеб. пособие / Под ред. В.М. Коршунова, Н.Н. Володина и др. — М., 2001.

Современные вопросы инфектологии в акушерстве и гинекологии / Под ред. проф. В.К. Чайки: Учеб. пособие. — Донецк, 1998. — 177 с.

Carson H.M., LaPoint P.G., Monif G.R.G. Interrelationships within the bacterial flora of the female genital tract // *Infect Dis. Obstet. Gynecol.* — 1997 — N5.— 305 p.

Chaisilwattana P., Monif G.R.G. In vitro ability of the group B streptococci to inhibit gram-positive and gram-variable constituents of the bacterial flora of the female genital tract // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* — 1995. — N3. — 91 p.

Draper D.L., Landers D.V., Krohn M.A., et al. Levels of vaginal secretory leukocyte protease inhibitor are decreased in women with lower reproductive tract infections. — *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2000. — N 183. — P. 1243-1248.

Larsen B., Monif G.R.G. Understanding the bacterial flora of the female genital tract. — *Clin. Infect. Dis.* — 2001. — N 32. — 69 p.

Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology / Gilles R.G. Monif David A. Baker. — 2004. — 760 p.

Obstetric and Gynecologic Infectious Disease / Joseph G.Pastorek. — New York: Raven Press, 1993. — 798 p.

ГЛАВА 2

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНФЕКЦИЙ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Т. В. Севастьянова, Ю.А. Батман

С общебиологических позиций под инфекцией понимают любое проникновение и размножение во внутренней среде человека различных микроорганизмов (вирусов, бактерий, простейших и др.). Само инфицирование («попадание») микроорганизмов в макроорганизм не обязательно сопровождается развитием патологических изменений. Следует отметить, что проникновение микроорганизма приводит к комплексу иммунологических, биохимических и иных реакций в макроорганизме, из которых складывается инфекционный процесс.

В зависимости от вирулентности возбудителя, массивности инфицирования и состояния макроорганизма результатом инфекционного процесса может явиться:

- элиминация возбудителя (ликвидация инфекции);
- носительство (латентная инфекция);
- инфекционная болезнь.

Инфекционный процесс в начальной стадии и латентная инфекция обычно не сопровождаются клинически значимыми изменениями состояния здоровья и, как правило, могут быть выявлены при помощи специальных лабораторных методов.

Инфекционная болезнь всегда имеет клинические проявления; их выраженность и специфичность определяются свойствами возбудителя, реактивностью макроорганизма и временем, прошедшим с момента заражения.

В клинической медицине термины «инфекция» и «инфекционная болезнь», по сути, являются синонимами.

В развитии инфекционного процесса большую роль играет иммунитет. Роль иммунитета заключается в защите «своего» и устра-

нении «чужого» методом деструкции. Под термином иммунитета подразумевается следующее: опознание «чужого» и немедленное его устранение (врожденный иммунитет) или процесс подготовки чужеродного материала для дальнейшей его элиминации (приобретенный иммунитет). Этот процесс эффективно осуществляется иммунной системой, мобильной и гетерогенной популяцией клеток, включая фагоциты и лейкоциты, которые осуществляют как процесс опознания, так и уничтожения чужеродных элементов. Система включает также память, которая обеспечивает быстрый ответ на повторное появление антигена.

У взрослого человека и ребенка старшего возраста благодаря высокой эффективности иммунного ответа значительно чаще наблюдается abortивное или латентное течение инфекции. У детей младшего возраста чаще развивается инфекционная болезнь.

Беременность является уязвимым периодом, способствующим приобретению инфекций и инфекционных заболеваний. Снижение физиологических адаптационных механизмов в период беременности приводит к повышению риска инфицирования. При этом может быть инфицирована не только беременная женщина, но также возможна трансмиссия инфекционных агентов плоду или новорожденному. Риск инфицирования плода зависит от воздействующего микроорганизма, пути передачи, потенциала прохождения плацентарного барьера, времени воздействия и иммунного статуса матери/плода.

Важным звеном в понимании влияния инфекций во время беременности или в неонатальный период, а также обеспечения профилактических мероприятий по предотвращению трансмиссии от матери к ребенку являются пути передачи инфекции плоду или новорожденному. Инфекции плоду/новорожденному могут передаваться *in utero* (врожденные инфекции), во время родов или в неонатальный период (послеродовая инфекция) (табл. 2.1).

Следует отметить, что **большинство инфекций не проходят через плаценту или это происходит крайне редко**. Многие микроорганизмы могут инфицировать плод/новорожденного во время родов и после родов (табл. 2.2). Опосредованное влияние на плод могут оказывать инфекции репродуктивного тракта, такие как условно-патогенные микроорганизмы (эндогенные инфекции), а также инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), которые могут быть причиной хориоамнионита, преждевременных родов, инфекционных заболеваний у новорожденного.

Группа инфекций, которые могут проникать через плаценту и непосредственно воздействовать на плод, представлена в таблице 2.3.

Таблица 2.1. Пути распространения инфекций

До родов	Трансплацентарный. Восходящая инфекция
Во время родов	Контакт с инфицированными выделениями гениталий/кровью/калом во время родов
После родов	Кормление молоком. Переливание крови. Нозокомиальная инфекция

Воздействие материнской инфекции на плод проявляется в прямом воздействии токсинов или микроорганизмов или в опосредованном контакте в результате нарушения функции плаценты или матки.

Следует также отметить, что при инфекционном заболевании у женщины во время беременности на эмбрион и плод действуют не только возбудители, но и токсические продукты, образующиеся при их распаде. А гипертермия и гипоксия у матери, которая может иметь место при остром процессе (и как следствие этого — образование токсических веществ), также негативно влияют на развивающийся плод и течение беременности.

Но не всегда наличие инфекционного процесса у матери сопровождается инфекционным поражением плода. Важным условием для инфицирования плода является наличие **бактеремии или вiremии у матери**, а также длительность этой фазы, которая наиболее продолжительная при первичном инфицировании у матери, менее продолжительная — при рецидиве, и отсутствует при носительстве.

Первичная инфекция в период беременности представляет более серьезную угрозу для плода или новорожденного, нежели рецидивирующая или вторичная инфекция.

Появление материнской вiremии с последующим инфицированием плода характерно для первичной инфекции краснухи. ЦМВ, как и простому герпес-вирусу, характерна реактивация вируса в течение всей жизни с момента первичной инфекции, но рецидивирующие инфекции редко связаны с нежелательными последствиями для плода.

Таблица 2.2. Перинатальная трансмиссия патогенов человека³

Материнская инфекция	Распространенность в США, %	Период трансмиссии		Инфицирование/колонизирование новорожденных, %
		при беременности	во время родов	
1	2	3	4	5
Бактериальный вагиноз	20,0	-	-	0
Хламидии	5,0	-	+	50,0
Вирус Коксаки	Неясна	+	-	+/-
ЦМВ	33,0	+	+	3,0
Экховирус	Неясна	-	+	+/_
Гонорея	1,0	-	+	50,0
СГВ	20,0	-	+	50,0
Гепатит А	0,1	-	-	-
Гепатит В	1,0	-	+	30,0
Гепатит С	2,0	-	+	20,0
Вирус простого герпеса	20,0	+/"	+	50,0
ВИЧ	0,2	+	+	25,0
ВПЧ	5,0	-	+	5,0
Грипп	10,0	+	-	+/-
Листерия	5,0	+	-	+/-
Боррелиоз Лайма	0,08	+	-	+/-
Малярия	+/-	+	-	4,0
Корь	0,04	+	-	+/-
Паротит	0,1	+	-	+/-
Парвовирус	1,0	+	-	20,0
Краснуха	+/-	+	-	50,0
Сифилис	0,2	4-	+/-	40,0

1	2	3	4	5
Токсоплазмоз	1,0	+	-	30,0
Трихомониаз	2,0	-	-	0
Туберкулез	0,1	+	-	—
Ветряная оспа	0,05	+	+	2,0

Примечание. «+/-» — возможно, но редко; «-» — не случается или очень редко; ^a — адаптировано (по Goldenberg et al., 1997, 1999).

Таблица 2.3. Инфекции периода беременности, способные повредить плод или новорожденного

Вирусы	Простейшие
Краснуха Цитомегаловирус Вирус простого герпеса Вирус ветряной оспы Парвовирус B19 Гепатиты В и С Папилломавирус Лимфоцитарный вирус хорименингита ВИЧ-1,2 HTLV-1,2	<i>Токсоплазмоз</i> <i>Сифилис</i> <i>Листериоз</i>

Рецидивирующая инфекция, вызванная вирусом herpes simplex, является довольно частой и представляет значительный риск для новорожденного.

До недавнего времени в англоязычной литературе упоминался термин «TORCH-синдром», который объединяет следующие внутриутробные инфекции:

Т — Toxoplasma (токсоплазмоз);

О — Others (другие):

- сифилис;
- энтеровирусные инфекции;
- листериоз;

- парвовирус В19;
 - человеческий папилломавирус;
 - ветряная оспа;
- R — Rubella (краснуха);
С — Cytomegalovirus (цитомегаловирус);
Н — Herpes simplex virus (вирус простого герпеса).

В последнее время эта группа инфекций упоминается как «врожденные инфекции».

Возбудители данных инфекций вызывают у плода и новорожденных детей при внутриутробном заражении схожие клинические проявления, а впоследствии и стойкие структурные дефекты многих органов и систем, и особенно центральной нервной системы.

Наиболее распространенными клиническими признаками внутриутробной инфекции являются:

- задержка внутриутробного развития плода;
- гепатоспленомегалия;
- желтуха;
- сыпь;
- микроцефалия;
- гидроцефалия;
- тромбоцитопения;
- тяжелые неврологические нарушения.

Риск вертикальной трансмиссии и/или последствия для плода или новорожденного предопределяет гестационный срок беременности, в котором проявляется инфекция. Например, воздействие на плод краснухи в первый триместр беременности связано с высоким риском возникновения серьезных врожденных дефектов, таких как катаракта, аномалии сердца, сенсороневральная глухота, в то время как воздействие инфекции в более поздние сроки беременности или в послеродовом периоде создает меньшую угрозу. С другой стороны, воздействие на плод первичной цитомегаловирусной инфекции связано с риском возникновения нежелательных последствий в любом сроке беременности. В то же время проявление инфекции в период родов (при взаимодействии с инфицированными выделениями шейки матки) или в послеродовой период (через зараженное молоко матери) не связано с нежелательными последствиями, за исключением глубоко недоношенных или иммунодефицитных новорожденных.

Процент инфицирования плода в результате воздействия токсоплазмоза матери зависит от времени проявления материнской инфекции: процент является низким (10%) при инфицировании в первые две недели после зачатия и увеличивается (более 90%),

Глава 2

если инфицирование происходит в последние две недели беременности, а риск серьезных нежелательных последствий в результате токсоплазмоза намного выше при воздействии инфекции в ранние сроки беременности, нежели в поздние.

Появление генитальной герпесной инфекции в период родов создает риск неонатальной герпесной инфекции, заболеваемости и летальности новорожденных. С другой стороны, герпесная инфекция в ранние сроки беременности создает малую угрозу для плода. Проявление ветряной оспы в период родов или незадолго до них может быть причиной явной инфекции новорожденного, в то время как инфекция в первом и втором триместрах беременности связана с низким риском врожденного синдрома ветряной оспы (около 1%). Заболевание ветряной оспой во втором и третьем триместрах приводит к проявлению опоясывающего герпеса в детстве.

Некоторые перинатально приобретенные инфекции, такие как **ВИЧ**, не проявляются в форме острых инфекций в новорожденный период, а развиваются постепенно.

При развитии инфекции на ранних сроках гестации нередко формируются грубые пороки развития плода (эмбриопатия), несовместимые с жизнью; беременность часто заканчивается самопроизвольным выкидышем. При инфицировании после 8-12-й недели гестации эмбрио-/фетопатия может быть совместима с внутриутробной жизнью, однако до момента рождения в организме плода происходит ряд изменений, которые могут стать причиной мертворождения, тяжелого заболевания новорожденного или смерти в неонатальном периоде. При возникновении инфекции у плода во втором и третьем триместрах беременности могут выявляться как признаки инфекционного поражения отдельных органов плода (гепатит, миокардит, менингит/менингоэнцефалит, хориоретинит), так и симптомы генерализованной инфекции.

Исходы влияния инфекций на плод могут быть следующими:

- аборт или мертворождение;
- врожденные пороки развития;
- острое заболевание или летальность в неонатальный период;
- повреждения:
 - очевидные при рождении;
 - поздние проявления;
- бессимптомная инфекция.

Прерывание беременности. Большинство самопроизвольных прерываний беременностей в первом триместре является результатом хромосомных аномалий. Спонтанный выкидыш нормально развивающегося плода в первом триместре беременности происхо-

дит редко. Причиной ранних спонтанных выкидышей могут быть такие инфекции у беременной, как токсоплазмоз, сифилис, паротит, листериоз и парвовирус.

В отличие от выкидышей первого триместра, прерывание беременности во втором триместре часто связано с потерей нормально развивающегося плода и в большинстве случаев происходит в результате спонтанных преждевременных родов, разрыва околоплодных оболочек или гипоксии плода с последующими преждевременными родами. При исследовании плодов после спонтанных абортс второго триместра часто обнаруживаются гистологический хориоамнионит или колонизация микроорганизмами по сравнению с материалами, взятыми у женщин при индуцированных абортах, что указывает на связь преждевременных родов со скрытой инфекцией верхнего генитального тракта.

Мертворождение. В США мертворождение осложняет около 1% родов. Около 80% мертворожденных наблюдается до 37-й недели беременности, а половина из них — до 28-й недели. Этиология мертворождаемости, однако, не всегда ясна. Многие плоды раннего гестационного периода погибают в результате спонтанных преждевременных родов или разрыва околоплодных оболочек. Гистологические изменения плаценты с хориоамнионитом часто обнаруживаются в ассоциации с ранним мертворождением. Кроме того, у пациенток с мертворожденным плодом наблюдается повышенный риск возникновения послеродового эндометрита. Полученные данные позволяют предположить, что внутриматочная инфекция является главным фактором большинства мертворождений, связанных как с преждевременными родами или разрывами оболочек, так и вызывающими гибель плода, что неизбежно ведет к рождению мертвого ребенка. Сифилис, парвовирус, краснуха, токсоплазмоз, малярия, боррелиоз *Lyme*, листериоз и стрептококки группы В являются главными факторами мертворождаемости.

Врожденные аномалии. Частота врожденных аномалий в общей популяции составляет 1-3%. Многие инфекции связаны с врожденными аномалиями, однако для подтверждения причин существуют лишь немногие доказательства. Следует отметить, что только сифилис, ветряная оспа и краснуха связаны с повышенной частотой врожденных аномалий. Эмбриопатия в результате ветряной оспы, характеризующаяся рубцами кожи, атрофией мышц, гипоплазией конечностей, осложняет около 3% беременностей матерей с острой инфекцией (≤ 20 неделям гестации). Врожденная краснуха, ныне встречающаяся менее часто в районах с рутинной программой иммунизации, была наиболее частой причиной врожденных де-

фектов сердца и глухоты. Врожденный сифилис, характеризующийся скелетными аномалиями, пневмонией, анемией, водянкой и т. д., может развиваться у 10-50% новорожденных инфицированных женщин в зависимости от стадии материнской инфекции.

Задержка внутриутробного развития плода. Классически такие инфекции, как краснуха, токсоплазмоз, цитомегаловирус, ветряная оспа, листериоз и сифилис, при инфицировании плода в ранние сроки беременности являются результатом врожденной инфекции и последующего нарушения развития. Во многих случаях задержка развития связана с повышенным риском возникновения неонатальной летальности и неврологических нарушений.

Летальность в период новорожденности. В большинстве западных стран неонатальная смертность наблюдается от 4 до 8 на 1000 новорожденных. 70% смертности связаны с преждевременными родами, 25% — с врожденными аномалиями, остальные — с асфиксией, сепсисом, аспирацией мекония, родовой травмой и редкими заболеваниями (иммунная или неиммунная водянка). Смертность новорожденного наблюдается при преждевременных родах. Часто инфекция является причиной заболеваний, связанных с недоношенностью, включая респираторный дистресс-синдром, внутрижелудочковые кровотечения и некротизирующий энтероколит.

Стрептококки группы В и *E.coli* являются основной причиной сепсиса новорожденных. Однако большинство микроорганизмов, включая представителей нормальной микрофлоры влагалища, а также приобретенных госпитально, связаны с сепсисзависимой смертностью новорожденных. Кроме того, такие инфекции как ЦМВ, простой герпес, краснуха, ветряная оспа, экховирус, корь, листериоз, туберкулез могут быть причиной неонатальной или постнатальной смертности даже среди доношенных новорожденных.

Персистенция инфекции у детей. Такие инфекции как краснуха, цитомегаловирусная инфекция, токсоплазмоз, вирус простого герпеса вызывают острую инфекцию новорожденных, ассоциирующуюся с летальностью и последующей заболеваемостью. При некоторых инфекциях развиваются особые проблемы из-за персистирования микроорганизмов в организме хозяина, где они продолжают реплицироваться, тем самым вызывая разрушение тканей после рождения. Другие инфекции, такие как корь, паротит и энтеровирусные инфекции, могут быть причиной внутриматочной инфекции, но не персистируют. Хронические инфекции наблюдаются в случаях краснухи, цитомегаловируса, токсоплазмоза, сифилиса, ВИЧ и HTLV-1. Проявление ветряной оспы во время беременности может быть результатом субклинической ин-

фекции с реактивацией вируса в первые месяцы или годы жизни, манифестируя как опоясывающий герпес. Существует предположение, что синдром ветряной оспы, проявляющийся вследствие воздействия инфекции в ранние сроки беременности, является скорее результатом реактивации вируса в поздние сроки беременности, нежели следствием первичной инфекции.

Доказана трансплацентарная трансмиссия парвовируса человека (B19), но остается под вопросом возможность персистенции инфекции человека так, как это происходит у животных. Однако известно, что B19 персистирует у людей с иммунодефицитом, которые приобрели инфекцию после рождения, и существуют некоторые доказательства ограниченной пренатальной персистенции в организме плода или плаценте при гестационной инфекции. Многие клинические признаки, характерные для внутриутробного инфицирования, могут быть вызваны не только одной какой-либо врожденной инфекцией (табл. 2.4).

Поздние проявления. Они могут быть вызваны прямым необратимым повреждением при проявлении первичной инфекции или заболевания в результате персистирования инфекции или ее реактивации в детском или взрослом возрасте. Повреждения также могут быть результатом вторжения в процесс развития плода, вызывая нарушения структур, как в случае врожденной краснухи. Может наблюдаться снижение нормального числа или изменение формы клеток плода, что приводит к нарушению структуры или функции определенных органов или целых систем, либо изменения могут быть очень субтильными (например, изменения в мозге оказывают влияние на умственное развитие).

К поздним проявлениям относятся: (I) структурные врожденные аномалии с дефектами одного или более органов; (II) структурные и функциональные нарушения мозга со сниженной когнитивной способностью, умственной отсталостью, (III) нарушение моторики со снижением навыков или повышенной спастичностью или атетозом, как в случаях церебрального паралича. Эти нарушения в дополнение к слепоте, глухоте и гидроцефалии связаны с инфекционными заболеваниями (табл. 2.5).

Установлена явная связь между внутриматочной инфекцией и дальнейшим развитием перивентрикулярной лейкомаляции, внутрижелудочковых кровоизлияний и церебрального паралича.

Большинство случаев церебрального паралича не имеют специфической этиологии. Внутриматочная инфекция и множество воспалительных цитокинов повышают риск гибели клеток, приводя к «лейкомаляции» и перивентрикулярному кровоизлиянию и, в

Глава 2

конце концов, к церебральному параличу. Это возможно при неонатальных инфекциях, вызванных стрептококками группы В, вирусом простого герпеса и ЦМВ.

Перинатальные инфекции, вызванные стрептококками группы В, краснухой, ветряной оспой, листериозом, герпес-вирусом, ЦМВ, сифилисом и токсоплазмозом, способны вызвать умственную отсталость.

Таблица 2.4. Связь клинической патологии с врожденной инфекцией

Патология	Инфекция
1	2
Врожденные болезни сердца	Краснуха ЦМВ (очень редко) Эпидемический паротит (не доказано)
Катаракта	Краснуха (часто связанная с микрофтальмом) ЦМВ (редко)
Хориоретинит	Краснуха (генерализованная) Токсоплазмоз ЦМВ Вирус простого герпеса Ветряная оспа Сифилис
Микрофтальм	Краснуха Токсоплазмоз Вирус простого герпеса Ветряная оспа ЦМВ (очень редко)
Микроцефалия	ЦМВ Токсоплазмоз Краснуха Ветряная оспа Вирус простого герпеса
Церебральная кальцификация	Токсоплазмоз (широко распространенная патология) ЦМВ Вирус простого герпеса Краснуха(редко)

1	2
Пурпура (обычно появляется в первый день)	ЦМВ (наиболее часто) Токсоплазмоз Сифилис Краснуха Вирус простого герпеса
Желтуха	ЦМВ Токсоплазмоз Краснуха Вирус простого герпеса Сифилис Гепатит В Бактериальный сепсис
Гепатоспленомегалия	ЦМВ Краснуха Токсоплазмоз Вирус простого герпеса Сифилис Вирус Коксаки Бактериальный сепсис

Так как у большинства детей с врожденными инфекциями не наблюдается клинических проявлений после родов и нет данных анамнеза материнской инфекции, трудно установить связь между врожденной и перинатальной инфекциями и состоянием здоровья в детском и взрослом периодах жизни.

Для обозначения клинических ситуаций, связанных с внутриутробным проникновением к плоду микроорганизмов, врачи акушеры-гинекологи и неонатологи используют два разных термина — «внутриутробное инфицирование» и «внутриутробная инфекция». Эти понятия не являются тождественными.

Под **внутриутробным инфицированием** следует понимать предполагаемый факт внутриутробного проникновения к плоду микроорганизмов, при котором не выявляется признаков инфекционной болезни плода. Этот термин используют в тех случаях, когда у новорожденного нет клинических проявлений инфекционного заболевания, но анамнестические данные свидетельствуют о высокой его вероятности. В данных ситуациях употребление термина **«внутриутробное инфицирование»** позволяет подчеркнуть потен-

Таблица 2.5. Возможные поздние последствия инфекций

Инфекция	Патология
Краснуха	Сахарный диабет Болезни щитовидной железы Сенсороневральная глухота Повреждения кровеносных сосудов
Паротит	Сахарный диабет
Гепатиты В и С	Цирроз печени Печеночно-клеточный рак
Неспецифические вирусные инфекции (герпес вирусы)	Злокачественные заболевания
Грипп А2	Шизофрения
HTLV-1	Лейкемия Т-клеток Спастический паралич
Токсоплазмоз	Нарушения зрения

циальный риск реализации инфекционного процесса у ребенка в постнатальном периоде.

Термины «инфицирование» и «внутриутробное инфицирование» не являются отражением нозологических единиц патологии и поэтому не должны использоваться в качестве диагноза.

Под **внутриутробной инфекцией** следует понимать установленный факт внутриутробного проникновения к плоду микроорганизмов, при котором в организме плода и новорожденного произошли характерные для инфекционной болезни патофизиологические изменения, выявляемые пренатально или вскоре после рождения. Термин «внутриутробная инфекция» при использовании в клинической практике в качестве диагноза должен быть конкретизирован не только по этиологии, но и по эпидемиологическим позициям — когда и в каких условиях произошло инфицирование (в антенатальный или интранатальный период). Для этого может быть использован термин «врожденная инфекция». Данный термин может применяться в тех случаях, когда инфицирование

плода произошло внутриматочно (т.е. антенатально) и к моменту рождения ребенка имеются клинические проявления.

Выводы

Для установления возможного инфицирования плода/новорожденного вследствие материнской инфекции важны следующие моменты:

- распространенность инфекции;
- частота инфекции во время беременности;
- риск трансмиссии от матери плоду;
- период трансмиссии от матери плоду;
- факторы риска материнской и перинатальной инфекции;
- ранние и поздние последствия врожденной/перинатальной инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции / Под ред. А. Гриноу, Дж. Осборна, ILL Сазерленд. — М.: Медицина, 2000. — 288 с.

Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Патогенетические основы внутриутробной инфекции // Архив патологии. — 1997. — № 5. — С. 74-77.

Дрть Т.М. До питания профилактики та лшування хорюамнюшту та внутршньоутробного шфшування плода // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 1999. — № 4. — С. 232-235.

Лаврова Д.В., Михайлова А.В., Гасанова Т.В. Инфекции в акушерстве, гинекологии и перинатологии. — Саратов, 1996. — С. 60-61.

Протоколы диагностики и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей. — 2-е изд. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002.

Тютюник В.Л., Зайдиева З.С., Бурлев В.А. Особенности течения беременности и исход родов при хронической плацентарной недостаточности и инфекции // Проблемы репродукции. — 2000. — Вып. 6, № 5. — С. 56-60.

Congenital and Perinatal Infections: Prevention, Diagnosis and Treatment / Mari-Louise Newell — Cambridge University Press, 2000. — 343 p.

Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology / Gilles R.G. Monif David A. Baker. — 2004. — 760 p.

Obstetric and Gynecologic Infectious Disease / Joseph G. Pastorek. — New York: Raven Press, 1993. — 798 p.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА АКУШЕРСКИХ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

И. А. Могилевкина, Т. В. Севастьянова

В диагностике акушерских инфекций важное место занимает лабораторное обнаружение возбудителя.

Диагностика инфекционного процесса может проводиться как на основе выделения чистой культуры или прямого обнаружения антигена в пробе, так и на основе обнаружения специфических антител. Выбор метода зависит от того, насколько легко можно обнаружить предполагаемый микроорганизм. В частности, при бактериальных инфекциях новорожденного, вызываемых стрептококками В или *Neisseria gonorrhoeae*, в качестве материала для исследования отдается предпочтение гемокультуре или спинномозговой жидкости младенца одновременно с мазком выделений гениталий у матери. Для обнаружения других микроорганизмов типа *Toxoplasma gondii* и *Treponema pallidum* основным методом исследования является обнаружение антител.

Методы выявления возбудителя

Метод культивирования

Традиционно «золотым стандартом» в выявлении возбудителя считается культуральный метод диагностики. Заключается он в за-

ражении культуры клеток L-929, Mc Coy или эпителиальных клеток оболочек желточных мешков 6-8-дневных куриных эмбрионов и выделении возбудителя с использованием моноклональных антител. Преимуществом метода является высокая специфичность и чувствительность. Метод не дает ложноположительных результатов. К недостаткам относят его трудоемкость и дороговизну, что ограничивает его применение в повседневной практике. Как правило, этот метод используется в научных целях.

Цитологический метод

Основан на микроскопическом исследовании мазка после окраски красителями. Чувствительность данного метода составляет 10-40%.

Это наиболее доступный и технически простой метод. Но его диагностическая ценность снижается из-за субъективной оценки результата.

Посев на специфическую среду

С целью выявления возбудителей можно использовать различные посевы на специальные среды. Таким способом выделяют бактерии, грибы, микоплазму, уреаплазму. Метод позволяет определить концентрацию микроорганизма в полученной среде, что во многих случаях является очень важным. Диагностически значимое количество микроорганизмов, выявляемых этой методикой, соответствует 10^4 КОЕ /мл и более.

Молекулярно-биологические методы

Не так давно были разработаны молекулярно-биологические методы, основанные на анализе нуклеотидной последовательности, которые способны повысить титры чувствительности до 1:10 микроорганизмов. К ним относятся: метод ДНК-зондов, лигазная цепная реакция, полимеразная цепная реакция.

Метод ДНК-зондов. Метод точечной гибридизации нуклеиновых кислот на твердой фазе с использованием ДНК-зонда, меченного биотином. Тесты, основанные на этой методике, имеют множество преимуществ с точки зрения транспортировки, обработки и скорости исследования. Чувствительность метода — 78-90%, специфичность — 98%. Материалом для исследования является любая биологическая среда организма.

Лигазная цепная реакция. Основана на зависимой от мишени амплификации с использованием термостабильной ДНК-лигазы.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР). ПЦР была открыта в 1986 году американским биохимиком Кэри Мюллісом. ПЦР позволяет выявить в исследуемом материале наличие специфического участка ДНК, характерного для исследуемого организма, и многократно размножить его. В основе метода лежит многократное увеличение числа копий специфического участка ДНК (так называемая направленная амплификация ДНК). Специфичность метода составляет 100%, преимуществом является также быстрота получения результатов.

Серологические реакции

Принцип этих реакций основан на выявлении антигенов **с помощью специфических антител** — либо поликлональных, полученных при иммунизации животных антигенами, либо моно-клональных, полученных с помощью гибридомной технологии. В основе этих методов лежит реакция специфического связывания антиген-антитело. Различия методов заключаются в способах регистрации и учета этой реакции. К основным серологическим реакциям относятся:

- реакция связывания комплемента (РСК);
- реакция нейтрализации (РН);
- реакция непрямой геммаглютинации (РНГА);
- реакция иммунофлюоресценции (РИФ);
- радиоиммунный анализ (РИА);
- иммуноферментный анализ (ELISA, ИФА).

В настоящее время классические серологические реакции типа РСК, РН, РНГА в силу их низкой чувствительности, высокой трудоемкости, малой пригодности к автоматизации отступили на второй план. Все большее распространение получили РИФ и ИФА.

Метод иммунофлюоресценции. Как в прямой, так и в непрямой модификации позволяет выявить возбудителя по содержанию в них антигена с помощью моноклональных антител. Метод быстрый, простой и недорогой, но оценка результата является субъективной и требует высокого уровня подготовки. Недостаточная чувствительность отмечена у больных с вялотекущей и асимптома-тической инфекцией.

Иммуноферментный метод. Полученный материал обрабатывается специальной тест-системой. Метод основан на определении антигена с помощью моноклональных антител.

На положительный результат в этих случаях указывает изменение окраски пробы, которое измеряется спектрофотометрическим способом. Данный метод позволяет одновременно проводить исследование большого количества проб и объективно оценивать результаты.

Однако в течение 1-1,5 месяца после излечения происходит сливание разрушенных клеток, содержащих поверхностный антиген, с которым реагируют моноклональные антитела. Поэтому в течение этого времени контрольный анализ может быть положительным.

Выделение вирусов

Количество вируса в организме обычно бывает максимальным в первые несколько дней после заражения. К моменту появления первых симптомов у больного нередко бывает уже слишком поздно выделять вирус, вызвавший заражение. У некоторых людей, однако, может наблюдаться длительное выделение вируса. Поэтому целесообразно пытаться выделять его у больных с подозрением на вирусную этиологию заболевания. Однако если вирус не найден, то это не исключает вероятности вирусной инфекции.

Выделение вируса у новорожденных с подозрением на врожденную инфекцию следует проводить как можно быстрее после рождения, чтобы не спутать случаи с неонатальной инфекцией или инфекцией более позднего детского возраста.

Для правильной диагностики инфекционного процесса очень важно производить правильный забор материала. При подозрении на вирусную инфекцию пораженные органы не всегда являются теми участками организма, в которых легче всего выделить вирус. Мазки из носа и мокрота обычно непригодны для выделения вируса. Моча также в ограниченной степени пригодна для этих целей, однако она является предпочтительной пробой при исследовании на цитомегаловирусную инфекцию (ЦМВ). При вирусных заболеваниях, вызывающих образование везикулярной сыпи, для выделения вируса необходимо брать мазок содержимого везикул.

Выделение бактерий

Для того, чтобы максимально увеличить вероятность выделения бактерий, необходимо отбирать материал для исследования до начала антибиотикотерапии. Материалом для бактериологического исследования являются глоточные мазки, мазки из половых ор-

ганов, гемокультура. Необходимо отметить, что при заборе материала нужно учитывать, что некоторые возбудители являются внутриклеточными паразитами (*Chlamydia*). Поэтому важно, чтобы были отобраны клетки, наиболее вероятно содержащие данные микроорганизмы.

Обнаружение специфических антител

По свойствам антител различают два понятия: аффинность (или аффинитет) и авидность (или авидитет).

Аффинность — это степень специфического сродства активного центра к антигенной детерминанте; **авидность** — это степень прочности связывания молекулы антитела с молекулой антигена. Чем выше аффинность (степень сродства), тем выраженнее и авидитет (прочность связывания). Кроме того, авидитет тем сильнее, чем больше связывающихся центров.

Антитела, реагирующие на инфекцию, впервые появляются примерно через неделю после заражения. Вначале вырабатываются антитела класса IgM, затем начинают вырабатываться антитела класса IgG. После появления антител класса IgG начинается снижение титров IgM-антител. Через некоторый промежуток времени, длительность которого зависит от особенностей возбудителя и организма больного, антитела IgM уже не определяются. Нарастание уровня IgG происходит в течение нескольких недель. IgG обладают наиболее высокими аффинностью и авидностью. В начале иммунного ответа образуются низкоаффинные антитела. Позже в процессе вырабатывания иммунного ответа в организме появляются высокоаффинные IgG-антитела. Высокоаффинные IgG-антитела остаются в организме в течение длительного времени.

В случаях, когда IgM обнаруживаются в крови, необходимо разделять первичную инфекцию и обострение. Для этого рекомендуется определять авидность антител IgG. Если в крови при наличии IgM обнаруживаются IgG с низкой авидностью, то это свидетельствует о первичной инфекции. Наличие же высоко авидных антител IgG (в присутствии IgM) говорит о вторичном иммунном ответе в случае попадания возбудителя в организм или обострения (реактивации) инфекции.

У новорожденных выявление IgM-антител имеет диагностическое значение, так как материнские IgM, в отличие от IgG, не проникают через плаценту. Появление IgM у новорожденных наблюдается только при их инфицировании, в то время как обнаружение IgG может быть следствием пассивного переноса от матери.

Материнские антитела могут персистировать у ребенка до одного года. Поэтому целесообразно одновременно исследовать сыворотку матери и младенца, что позволяет исключить пассивный перенос антител.

Антитела определяют с помощью серологических реакций, принцип которых заключается в выявлении антител с помощью специфического антигена. Реакция основана на специфическом связывании антиген—антитело.

Для выявления антител используют классические серологические способы (РСК, РПГА, РН, РИФ), а также ИФА, чувствительность которого на 2-4 порядка выше по сравнению с классическими серологическими методами.

Важными понятиями в серодиагностике являются: сероконверсия антител, титр антител, серая зона.

Сероконверсия — появление специфических антител в сыворотке крови или увеличение их титра в 2-4 раза.

Титр антител — способ полуколичественного выражения содержания специфических антител в сыворотке крови. Титр выражается в виде дроби, представляющей собой степень разведения исследуемой сыворотки, при котором анализ дает результат (1:100; 1:200 1:400 и т. д.). Более современные тест-системы позволяют определять количественное значение антител, которое выражается в Международных единицах (МЕ) или нанограммах на литр.

Серая зона — это диапазон концентраций специфических антител, в который с равной вероятностью могут попадать как положительные, так и отрицательные пробы. В этом случае для уточнения результата необходимо повторить исследование с новой сывороткой, полученной через 1-2 недели.

Хламидийная инфекция

Chlamydia trachomatis — внутриклеточный микроорганизм, тропный к цилиндрическим эпителиальным клеткам, поэтому полученные пробы должны содержать как можно больше эпителиальных клеток. Некачественно отобранный материал приводит к появлению ложноотрицательных результатов.

Материалом для исследования на *Chlamydia trachomatis* являются мазки конъюнктивы, шейки матки.

Традиционно «золотым стандартом» считают культуральный метод диагностики, предложенный в 1965 году J.B. Gordon и A.L. Quan. Это чувствительный и достоверный метод диагностики, который не дает ложноположительных результатов. Однако

данный метод трудоемкий, дорогой и требует наличия необходимого оборудования и используется в настоящее время в исследовательских целях.

Исторически первым было открытие телец Гельберта-Прова-чека в цитоплазме пораженных клеток конъюнктивы, церви-кального канала, уретры, парауретральных ходов. Данный метод используется и в настоящее время. Недостатками его является то, что он информативен при острых формах и при инфекции нижнего полового тракта. Чувствительность данного метода составляет от 10 до 40%.

Распространенным методом диагностики хламидийной инфекции является метод прямой и непрямой иммунофлюоресценции. Он относительно простой и недорогой, основан на определении антигена *Chlamydia trachomatis*. Меченные флюоресцином моно-клональные антитела прикрепляются к элементарным тельцам, присутствующим в исследуемом материале. Чувствительность данного метода составляет 90-100%, специфичность — 85-100%. Однако данный метод, как и цитологический, информативен при инфицировании нижних отделов урогенитального тракта, а субъективизм в оценке результатов анализа ограничивает его диагностическую ценность.

Метод иммуноферментного анализа основывается также на выявлении антигена хламидий в пораженных клетках. Преимуществами его в диагностике хламидийной инфекции являются простота транспортировки и хранения полученных материалов, объективности оценки результатов, возможности автоматизации и одновременного исследования большого количества проб. К недостаткам относят высокий показатель ложноотрицательных и ложноположительных результатов, особенно при обследовании «бессимптомных» групп низкого риска, отсутствие возможности оценки качества забранного материала. Использование данного метода информативно также при инфекции нижнего отдела урогенитального тракта. В настоящее время этот метод не рекомендуется для исследования материала из конъюнктивы, однако он все чаще применяется при изучении материала из шейки матки и уретры в лабораториях, исследующих большое количество проб.

К молекулярным методам диагностики относятся все виды ПЦР, при которой выделяют возбудителя по нескольким копиям ДНК. Этот высокочувствительный метод позволяет с достоверностью определять хламидийную инфекцию, однако есть опас-

ность гипердиагностики хламидиоза при широком использовании этого метода для скринингового обследования пациентов вследствие невозможности дифференцирования мертвых и живых хламидий.

Наряду с выявлением антигенов или возбудителя в биоматериале достаточно широко используются серологические методы, основанные на выявлении противохламидийных антител и определения их титров в сыворотке больного. При неосложненных инфекциях половых органов специфические антитела не вырабатываются, однако повышенные уровни этих антител часто выявляются у женщин с воспалением тазовых органов или с пери-гепатитом.

Определение классов специфических иммуноглобулинов (IgM, IgA, IgG) в сыворотке крови пациентов позволяет выявить как ранние стадии инфекционного процесса верхнего отдела полового тракта женщины (IgM), так и обострение хронического (IgA, IgG), а также контролировать эффективность лечения по изменению уровня специфичных антител. В сомнительных случаях полезным может быть исследование увеличения титра антител, проведенное через 2 недели после первого исследования.

Определение специфических антител также информативно у новорожденных, поскольку обнаружение IgM у младенца с пневмонией указывает на хламидийную этиологию.

Говоря о методах диагностики хламидийной инфекции, необходимо отметить, что ни один из них не является универсальным. Поэтому рекомендуется проводить исследование на хламидийную инфекцию, используя одновременно как минимум два метода.

Цитомегаловирусная инфекция

Вirus может быть выделен из амниотической жидкости, глоточного мазка или мочи инфицированного младенца. Наиболее достоверно выделение в материале самого вируса или его ДНК. «Золотым стандартом» до сих пор остается вирусологический метод. Для выявления антигена используют реакцию иммунофлюоресценции (РИФ), иммуноферментный анализ (ИФА), ДНК-гибридизацию, полимеразную цепную реакцию (ПЦР). Специфические антитела IgM и IgG класса определяют иммуноферментным методом. Обнаружение ЦМВ-специфических IgM-антител в единичной пробе крови указывает на недавнюю первичную или текущую (рецидивирующую) инфекцию. Определение IgG CMV должно

осуществляться одновременно с определением IgM, особенно для диагностики первичной инфекции. Однократно определенный повышенный титр специфических антител класса IgG CMV не является диагностическим критерием острой фазы инфекции. Определение IgG-антител необходимо проводить в парных сыворотках с интервалом не менее 10 дней. Сероконверсия в период между двумя пробами крови может свидетельствовать о текущей инфекции.

Первичную инфекцию при беременности можно выявить с помощью лабораторного исследования крови. После первичного инфицирования IgM-антитела персистируют до 16 недель, поэтому специфические IgM-антитела могут обнаруживаться в ранние сроки беременности, если инфицирование произошло еще до зачатия.

Врожденная инфекция может быть подтверждена либо путем выделения вируса из глоточного мазка или пробы мочи, взятых в течение первых трех недель жизни новорожденного, либо путем выявления ЦМВ-специфических IgM-антител в крови младенца или в пуповинной крови. В более поздние периоды жизни поставить диагноз врожденной ЦМВ-инфекции не представляется возможным. Определение IgM-антител после трех недель жизни может указывать на недавно развившуюся неонатальную или постнеонатальную инфекцию, а выделение вируса в среду происходит постоянно у детей как с приобретенной, так и с врожденной инфекцией.

Энтеровирусы

Энтеровирусные инфекции обычно диагностируют путем выделения в клеточной культуре вируса из испражнений, глоточных мазков, спинномозговой жидкости, крови, мазков кожных поражений или секционного материала. Выделение вируса возможно только в тех лабораториях, где имеются условия для обнаружения возбудителя в культуре ткани. Таким способом могут быть выявлены вирусы Коксаки группы В и ЕСНО, некоторые штаммы Коксаки группы А. Серологический анализ, выявляющий IgM-антитела против энтеровирусов, может иметь определенное ретроспективное значение, особенно при вспышках, но он мало пригоден на острой стадии инфекций у новорожденных. Следует иметь в виду возможность перекрестных реакций между различными серотипами вирусов, поэтому зачастую трудно или невозможно серологическим путем установить, каким именно типом вируса вызвано заболевание.

Глава 3

Escherichia coli

Материалом для исследования у беременной женщины может быть среднесуточная порция мочи, кровь, амниотическая жидкость, полученная путем амниоцентеза, выделения из влагалища (заднего свода). У младенцев (при подозрении на инфицирование) материалом для исследования может быть кровь, желудочный аспират, мазок из уха, моча, пробы с других участков.

E. coli легко выделяется в бактериальной культуре наряду с другими потенциально патогенными бактериями, включая разновидности энтеробактерий и анаэробы.

При культивировании микроорганизмов экспресс-методы идентификации энтеробактерий могут обеспечить результат в тот же день. Более важным преимуществом данного метода является то, что в тот же день, когда выделена гемокультура или другая культура *E. coli*, могут быть получены результаты определения антибиотикочувствительности, поскольку чувствительность к антибиотикам иногда может быть определена после 8-часовой инкубации.

При септицемии или менингите, вызванных грамотрицательными бактериями, в крови или спинномозговой жидкости может быть обнаружен эндотоксин. Высокочувствительным методом обнаружения эндотоксина является тест с лизатом *Limulus*.

Многие различные типы *E. coli* можно идентифицировать путем анализа антигенов, которые находятся в клеточной стенке (О-серо-типы) и капсуле (К-антигены). Эти типы имеют большое значение, так как могут коррелировать со специфическими инфекциями. Методами обнаружения является латексная агглютинация.

Среди других лабораторных тестов используют количественное определение С-реактивного белка (СРБ) как ориентировочный показатель бактериальной инфекции у младенцев, которые находятся в тяжелом состоянии, но без признаков явного сепсиса. Высокие (> 80 мг/л) или возрастающие уровни СРБ могут служить основанием для срочного назначения антибиотикотерапии, а серийные пробы позволяют осуществлять мониторинг противомикробной терапии.

К числу других неспецифических показателей наличия сепсиса, вызванного *E. coli*, относятся следующие: нейтропения, нейтропения с наличием незрелых форм лейкоцитов и тромбоцитопения; увеличение продуктов деградации фибрина; удлинение протромбинового времени. О наличии тяжело протекающего сепсиса могут свидетельствовать также повышение билирубина и трансаминаз.

Вирусный гепатит В (HBV)

Диагностика вируса гепатита В основывается на серологическом исследовании крови. Маркерами вирусного гепатита В являются следующие:

- поверхностный антиген гепатита В (HBsAg) и антитела к нему (анти-HBs);
- антитела к ядерному антигену гепатита В (анти-HBc, анти-HBc IgM);
- е-антиген гепатита В (HBeAg) и специфические антитела к нему (анти-HBe).

Пациенты, у которых обнаруживается HBsAg (HBsAg — положительны), трактуются как инфицированные вирусом гепатита В; его обнаружение в крови на протяжении 6 месяцев и более свидетельствует о хроническом течении процесса. Этот маркер не несет информации об активности гепатита. Поэтому его выявление в крови служит только основанием для исследования других маркеров гепатита В. Те, у кого обнаруживаются HBeAg, расцениваются как высоко инфекционные и опасны для окружающих. HBeAg — маркер фазы размножения (репликации вируса), который может выявляться как при остром, так и при хроническом гепатите В. Наличие этого показателя учитывается при решении вопроса о проведении противовирусного лечения. Как только пациент начинает выздоравливать, происходит потеря е-антигена, и начинают образовываться антитела HBe и антитела HBs.

Анти-HBs — это антитела, которые обнаруживаются у лиц, выздоровевших или вакцинированных от гепатита. Это показатель иммунной защиты организма от вируса гепатита В. О степени надежности этой защиты свидетельствует количественный уровень анти-HBsAg в крови пациента.

Анти-HBe — антитела появляются в крови после исчезновения HBeAg и, как правило, свидетельствуют о прекращении размножения вируса. Однако существует измененная (мутантная) разновидность вируса гепатита В, при инфицировании которой активное размножение вируса сохраняется при наличии анти-HBe. Беременная женщина с положительным HBsAg должна параллельно обследоваться на анти-HBs, которые указывают на наличие перенесенной инфекции. Если HBsAg сохраняются в течение более 6 месяцев, это свидетельствует о хроническом течении болезни. Даже после выздоровления пациенты могут быть носителем антигена в течение года и более. Исследование уровня трансаминаз

печени необходимо для дифференцирования между симптоматическим хроническим течением, хроническим персистирующим гепатитом и хроническим активным гепатитом. Результаты скрининга на гепатит В у беременной могут указывать на то, что новорожденному необходимо как можно скорее после рождения ввести иммуноглобулин и вакцину против гепатита В.

Существуют разнообразные тесты, применяемые при HBV-инфекции. В настоящее время в основном применяют серологические исследования крови (РИА или ИФА).

Вирусный гепатит С (HCV)

Диагностика вируса гепатита С также основывается на серологическом исследовании крови. Маркерами вирусного гепатита С являются: антитела HCV и прямое обнаружение вируса гепатита С в сыворотке крови.

Для обнаружения антител HCV используют иммуноферментные технологии (ELISA). Недостатком данного метода является тот факт, что пациенты с HCV-инфекцией могут вырабатывать антитела до года. Кроме того, количество вырабатываемых организмом антител может быть незначительным и не обнаруживаться данным методом даже при наличии активной, инфекционной болезни. Результаты HCV, следовательно, должны интерпретироваться с учетом анамнеза и объективного статуса, а также результатов вспомогательных лабораторных исследований.

Для подтверждения тест-положительных результатов иммуноферментного анализа используется рекомбинантный иммуноблот-метод (Western blot).

Наиболее специфическим диагностическим методом на сегодняшний день является ПЦР, которая заключается в полимеразном цепном увеличении вирусного антигена в клинических экземплярах для его прямого обнаружения.

Вирусный гепатит Д (HDV)

Лабораторная диагностика HDV-инфекции обычно основывается на определении антител в сыворотке пациента (анти-HDV). В острой фазе болезни специфический анти-HDV IgM может определяться, хотя IgM может оставаться в низких титрах в случаях персистирующей HDV-инфекции. Анти-HDV IgG появляются позже. Для определения антител в сыворотке применяется Western blot, методика которого более чувствительна, чем иммуноферментные

методы. В научно-исследовательских лабораториях используется метод молекулярной гибридизации, что позволяет обнаружить РНК HDV в клинических экземплярах. Следует отметить, что обследованию на HDV подлежат пациенты с гепатитом В, поскольку HDV — маленькая круглая полоска РНК, которая связана со специфическим антигеном (HDVAg), покрытым HbsAg.

Вирусный гепатит Е (HEV)

Диагноз HEV-инфекции ставится на основании исключения другого инфекционного гепатита.

Вирус простого герпеса

Вирус может быть обнаружен в жидкости везикул, спинномозговой жидкости (СМЖ) и тонких срезах инфицированных тканей на секции; у новорожденных — на коже, в полости рта, глотки, носовой полости, глаз и СМЖ. Достоверным методом лабораторной диагностики инфекции является культуральное выделение вируса. Однако для этого нужны специализированные микробиологические лаборатории.

Обнаружение антигенов ВПГ в биологических жидкостях или в клетках является прямым доказательством активной репликации вируса и, следовательно, однозначно подтверждает этиологию заболевания. Для выявления антигенов ВПГ широко применяется метод РИФ. Характеризуя метод РИФ, следует подчеркнуть как его преимущества (специфичность, экспресс-метод, доступность, невысокую стоимость), так и недостатки (относительно невысокую чувствительность, зависимость диагностической эффективности от стадии заболевания, высокий уровень субъективности при учете результата).

Цитоморфологические методы позволяют выявить индуцированные вирусом морфологические изменения в клетках и тканях пораженных органов. Эти методы делятся на две группы: в одних используется световая, в других — электронная микроскопия. При использовании световой микроскопии в зонах поражения отмечается типичный для герпеса метаморфоз клеток и ядер. К недостаткам световой микроскопии следует отнести их неспецифичность, невозможность дифференцирования первичной инфекции от рецидивирующей, невозможность дифференцирования типа ВПГ.

Электронно-микроскопическое исследование позволяет обнаружить в биопробах характерные по морфологии частицы ВПГ. Огра-

ничениями при использовании электронно-микроскопических методов является их неспецифичность, невозможность дифференцирования первичной и рецидивирующей инфекции и типа ВПГ, труднодоступность оборудования и отсутствие подготовленного персонала. Новейшим методом диагностики генитального герпеса является метод ПЦР.

Для выявления антител к антигену ВПГ используют классические серологические методы, а также ИФА, чувствительность которого на 2-4 порядка выше по сравнению с классическими серологическими методами.

Обнаружение ВПГ-специфических IgM-антител в единичной пробе крови указывает на недавнюю первичную или текущую (рецидивирующую) инфекцию. Определение IgG ВПГ должно осуществляться одновременно с определением IgM, особенно для диагностики первичной инфекции. Однократно определенный повышенный титр специфических антител класса IgG ВПГ не является диагностическим критерием острой фазы инфекции. Определение IgG-антител необходимо проводить в парных сыворотках с интервалом не менее 10 дней. Сероконверсия в период между двумя пробами крови также свидетельствует о текущей инфекции.

Исследование же сыворотки новорожденных на антитела к ВПГ не информативно, поскольку невозможно интерпретировать факт обнаружения IgG-антител к ВПГ из-за присутствия материнских антител, прошедших через плаценту. В этом случае диагностическую ценность приобретает определение специфических IgM-антител в сыворотке новорожденного.

Листерииоз

Подозрение на листериоз может возникнуть в тех случаях, когда беременные страдают атипичным лихорадочным состоянием, а также при преждевременных родах. Следует брать пробы влагалищных секретов, мочи и крови для бактериологического анализа и посева. Для этих целей обычно требуются специальные среды.

В последние годы разработана методика фаготипирования, однако 36% штаммов являются нетипируемыми.

При гистологическом исследовании плаценты выявляются такие характерные изменения, как микроабсцессы диаметром до 10 мм, воспаление ворсин и пуповины, а также хориоамнионит.

Анализ материнской крови на наличие антител обычно бывает малоэффективным, но его можно применять для определения *Listeria* как вероятной причины недавнего выкидыша.

-----Глава 3-----

У новорожденных *Listeria* могут быть высеяны из прямой кишки, с поверхности кожи, из крови и спинномозговой жидкости. Возбудитель может быть также высеян из первых порций выделенного мекония. При окраске по Граму мазков желудочного аспирата, взятых у младенца при болезни с ранним началом, обычно обнаруживаются полиморфно-ядерные лейкоциты и грамположительные микроорганизмы.

Neisseria gonorrhoeae

Диагноз гонореи может быть легко поставлен с помощью методов культивирования возбудителя. В этих случаях следует брать материал из уретры, шейки матки и прямой кишки. Другие методы выявления возбудителя дают менее удовлетворительные результаты, а исследование крови совершенно не эффективно. Методы культивирования обладают высокой чувствительностью, но при этом требуется, чтобы забранный материал был направлен в лабораторию в соответствующих транспортных средах. Необходимо отметить, что ни в одной транспортной среде гонококки полностью не сохраняются на протяжении более 24 часов. Культуральная идентификация возбудителя включает оксидазную реакцию и реакцию расщепления декстрозы. Преимуществом культурального метода обнаружения гонококка является возможность одновременно проводить определение антибиотикоустойчивости, поскольку в настоящее время у больных циркулируют штаммы, устойчивые к пенициллину и другим антибиотикам. Обнаружение гонококка посредством выявления антигена с помощью ИФА или РИФ менее эффективно, чем культуральный метод. Окраска препаратов метиленовым синим и по Граму имеет только указательный характер и не может использоваться для постановки диагноза. В последнее время для обнаружения *Neisseria gonorrhoeae* используют молекулярно-биологические методы — ПЦР и ЛЦР.

Корь

Клинические симптомы кори делают в большинстве случаев ненужной лабораторную диагностику. Антитела, выявляемые при ИФА, увеличиваются по мере нарастания сыпи и достигают пика к десятому дню (около четырех недель после вакцинации).

IgM и IgG появляются одновременно, но IgM исчезает к 90-му дню от начала заболевания, а IgG снижаются к шестому месяцу и остаются на стабильном уровне.

Парвовирус В19

Не существует традиционных методов исследования клеточных культур для парвовируса В19. Однако разработаны специальные методики, основанные на использовании первичных культур клеток-предшественников кроветворного ряда из костного мозга человека или печени плода. Однако эти методы применяются только при научных исследованиях. На практике используется метод ДНК-гибридизации, основанный на выделении нуклеиновых кислот. Для подтверждения тестов на вирус В19 могут применяться некоторые другие тесты. Надежным средством для обнаружения вируса является электронная микроскопия, поскольку при данной инфекции часто отмечается В19-виремия и достаточное количество частиц вируса может быть визуально определено при негативной окраске. Данный метод может быть использован для исследования тканей.

Для обнаружения антигена В19 используют ряд методов — в частности, реакцию встречного иммуноэлектрофореза и радиоиммуноанализа. Реакция вируса В19 в тестах по определению антигена может быть снижена или блокирована за счет одновременного присутствия специфических антител в пробах сыворотки или тканей.

Наиболее широко используемыми тестами на IgM и IgG к В19 в настоящее время являются разные варианты радиоиммуноанализа. Количественное определение IgM-антител к В19 необходимо для диагностики недавно развившейся инфекции. Количественные показатели IgG к В19 определяют в целях получения доказательства ранее перенесенной инфекции и наличия иммунитета.

Наиболее информативным диагностическим тестом является выявление IgM-антител к В19. Диагноз В19-инфекции при беременности должен основываться на обнаружении у матери IgM-антител к В19. Беременных женщин, которые имели контакт с больными, следует тестировать на IgM и IgG-антител к В19. Для выявления инфицированных эмбрионов применяются такие методы, как определение уровней сывороточного альфа-протеина, ультразвуковая диагностика и исследование крови плода на IgM-антитела к В19. При выкидышах или гибели плода в результате материнской инфекции необходимо проводить исследование плаценты и тканей плода на наличие В19.

Можно исследовать с помощью прямых тестов на обнаружение вируса В19 пуповинную кровь, глоточные мазки и другие пробы, взятые у новорожденного. Но очень часто имеют место отрицатель-

ные результаты. В этих случаях проводят исследование ребенка в возрасте 1 год. К этому времени титры антител, пассивно переданных плоду от матери, падают до невыявляемого уровня и при наличии инфекции определяются собственные антитела.

Краснуха

Весьма важно, чтобы беременные женщины с заболеваниями, похожими на краснуху или контактировавшие с такими больными, были обследованы как можно быстрее. Материалом для исследования является сыворотка крови.

Существует ряд методик выявления антител против вируса краснухи, которые позволяют проводить количественную оценку уровней антител и тем самым использовать ее для диагностики инфекции при нарастании титров антител. К методикам, чаще всего применяющимся для скрининга антител при краснухе, относятся радиальный гемолиз (РГ), иммуноферментный анализ (ИФА) и латекс-агглютинация (ЛА). Для выявления нарастания титров антител часто применяют реакцию торможения гемагглютинации (РТГА) и ИФА.

Серологическая диагностика краснухи может быть проведена путем обнаружения значительного подъема титров антител IgG (более чем в 4 раза) или выявления специфических IgM-антител к вирусу краснухи.

Существенный подъем титров антител может быть выявлен в течение первых 4-7 дней после появления симптомов, хотя иногда серологический ответ может задержаться до 10 дней. При обследовании беременной женщины важно подтвердить полученные результаты с помощью альтернативного метода (например, определение специфических IgM-антител или путем исследования второй пробы сыворотки).

Специфические IgM-антитела обычно обнаруживаются в течение 6-8 недель после контакта, в отдельных случаях они могут быть выявлены к четвертой неделе после начала болезни.

Пренатальная диагностика имеет значение для решения вопроса о том, произошло ли инфицирование плода. Теоретически имеются три возможных метода постановки пренатального диагноза врожденной инфекции:

1. Обнаружение вируса, вирусных антигенов или нуклеиновой кислоты в биоптатах хориона.

2. Обнаружение вируса, вирусных антигенов или нуклеиновой кислоты в амниотической жидкости.

3. Обнаружение специфических IgM-антител в крови плода, полученной при кордоцентезе.

Диагноз врожденной краснухи обычно ставят путем исследования пуповинной крови, а также сыворотки новорожденного или младенца на наличие специфических IgM-антител. Отсутствие специфических IgM-антител в неонатальный период, по существу, исключает диагноз врожденной краснухи.

Диагноз можно поставить на основании выделения вируса краснухи из глоточных мазков или мочи. При этом вирус обнаруживается у большинства новорожденных с врожденной инфекцией. Обнаружение специфических IgG-антител в период от 1 года до 2-х лет жизни ребенка указывает на вероятность врожденной инфекции, так как инфицирование детей краснухой в этом возрасте происходит довольно редко.

Стрептококк группы В

Материалом для исследования у беременной женщины может быть среднесуточная порция мочи, кровь, выделения из влагалища (заднего свода). У младенцев (при подозрении на инфицирование) материалом для исследования может быть кровь, желудочный аспират, мазок из уха, моча, пробы с других участков, спинномозговая жидкость.

Штаммы стрептококка группы В быстро и постоянно растут на средах, обогащенных глюкозой, кровью или сывороткой. К другим методам диагностики относится обнаружение антигена в крови, спинномозговой жидкости и моче. Имеется ряд наборов промышленного производства, основанных на разнообразных иммунологических методах выявления стрептококкового антигена группы В. Точные данные о проценте ложноположительных и ложноотрицательных результатов у разных авторов варьируют, однако в целом эти тесты являются достаточно надежными. Особенно пригодны они в тех случаях, где высока вероятность их обнаружения. Как правило, методы обнаружения антигена — это экспресс-тесты, которые занимают 30 минут. Многие современные полуавтоматические методы позволяют получить культуру грамположительных кокков во флаконе в течение суток. Обнаружение антигена группы В во флаконе дает возможность быстро поставить ориентировочный диагноз.

Для установления диагноза сифилиса используют как бактериоскопическое, так и серологическое исследование крови.

Наиболее убедительным доказательством трепонемной природы заболевания является прямая визуализация трепонемы. При первичном сифилисе на бледную трепонему исследуют отделяемое эрозивно-язвенных папулезных элементов в области половых органов, полости рта, в пунктате из регионарных лимфатических узлов. При вторичном сифилисе используется материал из различных поражений кожи и слизистых оболочек. Для диагностики врожденного сифилиса может быть использована амниотическая жидкость. При отрицательных результатах микроскопическое исследование повторяют либо до обнаружения бледной трепонемы, либо до подтверждения диагноза результатами серологического исследования. В последнее время для обнаружения ДНК бледной трепонемы применяют ПЦР.

Серологические исследования крови основаны на определении антител, которые вырабатываются при сифилисе и классифицированы как неспецифические и специфические антитела против трепонем.

Специфические антитела против трепонем вырабатываются в ответ на инфекцию, вызываемую трепонемами. Как и при других инфекциях, вначале появляются антитела класса IgM, а затем — IgG-антитела. IgM-антитела можно выявить у пациентов с первичным, вторичным или врожденным сифилисом, а также при реинфекции. В целом титры IgM-антител снижаются после лечения, однако скорость снижения зависит от стадии болезни, при которой проводилось лечение; антитела снижаются быстрее после ранее начатого лечения. При позднем или неполном лечении антитела могут персистировать в течение длительного периода.

Образование IgG-антител следует за выработкой IgM-антител и обычно достигает более высокого уровня. Хотя титры IgG-антител могут со временем снижаться, они персистируют в течение всей жизни пациента даже при адекватном лечении.

Неспецифические антитела против трепонем включают антитела против группового антигена и кардиолипина (антилипидные антитела). Антилипидные антитела выявляются на ранних стадиях течения инфекции и достигают высоких уровней к началу вторичного периода. После проведенного лечения титры антител снижаются до уровня, который зависит от стадии, при которой бы-

ло начато лечение. Данные уровни могут снижаться по мере прогрессирования инфекции до поздней стадии (даже при отсутствии терапии). Реинфекция приводит к увеличению титров антител.

Существует множество тестов для количественной оценки антител против липидов. Тесты фиксации комплемента (например, реакция Вассермана) в настоящее время в мире применяются очень редко, так как они не имеют преимуществ по сравнению с современными тестами флоккуляции, тестом Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) или экспресс-тестом, основанным на микропреципитации с кардиолипидным антигеном с плазмой крови (RPR), которые более простые, быстрые, а также дешевле в исполнении.

Скрининговые и подтверждающие тесты на сифилис представлены в таблице 3.1. Серологический скрининг проводится с помощью анализа крови, взятого в первый визит пациентки, с применением стандартных тестов — *нетрепонемных*, таких как VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) или RPR (Rapid Plasma Reagin). Эти тесты обнаруживают нетрепонемные антитела и являются неспецифическими, поэтому *все положительные или сомнительные результаты должны быть подтверждены с помощью специфических трепонемных тестов*, таких как тест иммобилизации *Treponema pallidum* (*Treponemapallidum* immobilization test — TPI) и реакция иммунофлюоресценции-абсорбции (FTA-ABS — fluorescent treponemal antibody absorption).

После того, как получен первичный положительный результат какого-либо теста по определению антилипидных антител, необходимо определить титры этих антител. Данные тесты обладают ограниченной специфичностью, но они пригодны для диагностики трепонемной инфекции, поскольку дают положительный результат в начальной стадии и являются достоверными маркерами активности инфекционного процесса.

Достоверным способом оценки активности болезни является тест на IgM-антитела.

Кардиолипиды широко распространены в природе, поэтому антилипидные антитела не являются специфическими при трепонемной инфекции: позитивные результаты могут наблюдаться при других заболеваниях, а иногда и у здоровых людей.

В 1982 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендовала применение двух тестов для скрининга на сифилис. Один из них предназначался для обнаружения липидного (VDRL), а второй — трепонемного антигена (RPR). Данная комбинация представляет собой оптимальный способ выявления всех стадий трепонемной инфекции — как леченной, так и не леченной. В то

Таблица 3.1. Серологические тесты, применяемые для диагностики и эффективности лечения сифилиса

Тест	Тип теста	Клиническое применение
Rapid plasma regain (RPR)	Нетрепонемный (неспецифический). Карточный тест Rapid plasma regain «на месте». Макроскопический тест, может быть использован в клиниках. Недорогой	Диагноз активности, применяется в скрининге и для диагностики активности заболевания. Количественный. Успешность лечения/ре-инфекция
Veneral Disease Research Laboratory (VDRL)	Нетрепонемный (неспецифический). Не является тестом «на месте». Более чувствительный, так как микроскопирование позволяет определить флоккуляцию. Должен быть проведен в лаборатории	Диагноз активности, применяется в скрининге и для диагностики активности заболевания. Количественный. Успешность лечения /ре-инфекция
Тест микроагглютинации T.pallidum (МНА-TP)	Трепонемный. Специфический. Не является тестом «на месте». Дорогой	Исключает ложноположительные результаты нетрепонемных тестов «serofast» (+ на протяжении жизни). Качественный тест
Флюоресцентный тест абсорбции антител T.pallidum (FTA-ABS)	Трепонемный. Специфический. Не является тестом «на месте». Дорогой	Исключает ложноположительные результаты нетрепонемных тестов «serofast» (+ на протяжении жизни). Качественный тест. IgM может быть положительным на ранних стадиях сифилиса

же время тесты VDRL и RPR — взаимозаменяемые и оказываются недостаточными для выявления ранней первичной инфекции.

При подозрении на первичную инфекцию у беременной необходимо проводить определение FTA. Однако диагноз первичной инфекции в большинстве случаев можно поставить путем тщательного клинического обследования, сбора анамнеза и темнопольной микроскопии материала, взятого из любых участков поражения. Тест FTA применяется также в качестве контрольного теста для подтверждения результатов, полученных при исследовании материала каким-либо из скрининг-тестов.

Современные серологические методики непригодны для диагностики сифилиса у плода.

Имеющиеся у матери антилипидные и антитрепонемные антитела могут пассивно проходить через плаценту; следовательно, обнаружение антител в крови плода не обязательно подразумевает наличие инфекции. Поэтому, учитывая эффективность лечения инфекции у матери, следует ориентироваться именно на это лечение в сочетании с регулярными серологическими обследованиями новорожденного для подтверждения эффективности терапии.

Окончательный диагноз сифилиса у новорожденного может быть поставлен при выявлении возбудителя — обычно путем темнопольного микроскопического исследования материала, полученного из пораженных участков тела. Серологическая диагностика у младенцев проблематична, так как антилипидные и антитрепонемные антитела IgG-антитела, имеющиеся у матери, могут пассивно передаваться плоду через плаценту. Антитела, полученные от матери, могут персистировать у младенца в течение нескольких месяцев, но, как правило, исчезают к 6-месячному возрасту. Новорожденный может быть обследован на наличие IgM-антител. Материнские IgM-антитела не проходят через плаценту, и позитивный результат в этом случае позволяет предположить врожденную инфекцию. Однако при этом могут наблюдаться как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты, и младенцы с врожденной инфекцией могут не быть IgM-позитивными вплоть до 3-месячного возраста. Кроме того, инфицированные младенцы могут быть и серонегативными при рождении, если мать была инфицирована в третьем триместре беременности. Поэтому рекомендуется проводить повторный скрининг младенцев, подверженных риску инфекции, вплоть до 6-месячного возраста.

В постнеонатальном периоде и в раннем детском возрасте клинический диагноз врожденного сифилиса может быть подтвержден путем серологического обследования.

Материалом для исследования у беременной женщины является сыворотка крови. Диагноз основывается на определении специфических антител. Наиболее достоверным подходом в этом случае является выявление специфической IgG-сероконверсии (т. е. переход отрицательных результатов исследования в положительные). Точно установленная IgG-сероконверсия может быть подтверждена выявлением специфических IgM-антител. В этом случае становится очевидным, что речь идет об острой инфекции, создающей риск внутриутробной передачи токсоплазмоза.

Если серологические тесты в первом триместре беременности указывают на наличие инфекции у матери, необходимо обследовать плод с помощью ультразвуковой эхографии и кордоцентеза. В крови плода, полученной путем кордоцентеза, можно измерить уровень IgM-антител

Принятым «эталонным» методом для количественной оценки антител против токсоплазм является тест окрашивания. Ввиду технической сложности и высокой его стоимости, выполняется только в специализированных центрах. Традиционные варианты метода ELISA при количественном определении IgM-антител часто дают ложноположительные результаты, связанные с избытком специфических IgG-антител, и ложнопозитивные реакции, связанные с присутствием ревматоидного и антинуклеарного фактора в сыворотке.

У новорожденных с выраженными поражениями предположительный диагноз может быть поставлен на основании клинических данных. При выделении паразита из ткани плаценты диагноз врожденной инфекции становится весьма вероятным, но и отрицательные результаты исследования не исключают такого диагноза. Выделение *T.gondii* из крови новорожденного имеет диагностическое значение, но, как и при культивировании ткани плаценты, отрицательные результаты могут быть получены при наличии врожденной инфекции, особенно если проводилось пренатальное лечение. Для выделения паразитов из крови плода требуется ускоренная и высокочувствительная методика. Заражение животных является высокочувствительным методом, однако окончательные результаты могут быть получены только через 45 дней. Более быстрым методом является выращивание токсоплазм в культуре ткани, но при этом не обеспечивается достаточный уровень чувствительности. Эти проблемы можно преодолеть с помощью молекулярной биологии в целях обнаружения специфической ДНК.

Серологическое обследование младенца осложняется при наличии у ребенка (как инфицированного, так и неинфицированного) пассивно приобретенного материнского иммуноглобулина G. Титр материнских антител, выявленных у младенца после родов, прогрессивно снижается. Если не считать случаев обнаружения чрезвычайно высоких исходных титров, то материнские антитела обычно исчезают из крови младенца к 10-месячному возрасту. Наличие специфических IgM-антител свидетельствует о врожденной инфекции, но лишь у 1/3 новорожденных с врожденной инфекцией вырабатываются IgM-антитела в определяемых уровнях. Накопленный до настоящего времени опыт свидетельствует о большом значении определения IgA-антител для постнатальной диагностики врожденного токсоплазмоза.

Ветряная оспа

Клинический диагноз ветряной оспы можно подтвердить серологическими методами путем обнаружения четырехкратного нарастания титров антител в парных сыворотках, взятых в определенные периоды, и выявления специфических IgM-антител к вирусу ветряной оспы. IgG и IgM-антитела появляются через 2-5 дней после возникновения сыпи, их уровни достигают пика через 3-5 дней, затем титры IgM-антител снижаются, и через несколько месяцев эти антитела уже не выявляются; IgG-антитела персистируют в течение всей жизни. Уровни антител можно достоверно определить с помощью реакции связывания комплемента (РСК), иммунофлюоресценции (РИФ) и иммуноферментными методиками (ИФА). Нарастание титров IgG-антител может быть у пациентов с первичными поражениями, вызванными вирусом простого герпеса, а также у пациентов с опоясывающим лишаем.

Для подтверждения неонатальной инфекции используют определение специфических IgM-антител. У некоторых IgM-негативных больных ретроспективные доказательства врожденной инфекции были получены путем выявления персистенции специфических IgG-антител в течение первого года жизни. Сообщения об антенатальной диагностике врожденной инфекции ветряной оспы путем выявления специфических IgM-антител в крови плода отсутствуют.

Лабораторное подтверждение ветряной оспы у взрослого или новорожденного можно осуществлять путем идентификации вируса ветряной оспы в жидкости везикул. Частицы вируса эффективно выявляются путем электронной микроскопии. Обнаружение специфических антигенов в везикулярной жидкости методом мечен-

ных флюоресцином антител осуществляется гораздо быстрее. Попытки выделить вирус у младенцев с синдромом врожденной ветряной оспы обычно оказываются безуспешными.

ВИЧ

С 1984 года основой диагностики ВИЧ-инфекции являются иммунологические методы.

Специфический диагноз можно поставить путем тестирования крови на наличие антител против ВИЧ (анти-ВИЧ). У большинства пациентов сероконверсия отмечается в течение 6-8 недель после инфицирования, хотя в некоторых случаях антитела выявляются только через 6-9 месяцев. Поэтому отрицательный тест на наличие антител может считаться достоверным, если пациент не имел экспозиции к вирусу в течение приблизительно 6 месяцев. При наличии постоянного риска инфекции отрицательный тест не имеет существенного значения.

Иммуноферментный анализ является первым скрининговым этапом обследования. Он позволяет определить в сыворотке крови суммарные антитела к ВИЧ. Если в ELISA получен положительный результат, проводят два повторных исследования данного образца тем же методом; при двух отрицательных результатах повторных исследований кровь считается неинфицированной. Если одно или оба исследования повторяют ранее полученный результат, его перепроверяют на втором этапе — стадии подтверждающей диагностики. На этом этапе осуществляется исследование сыворотки крови с помощью метода иммуноблотинга, позволяющего установить наличие антител к отдельным протеинам ВИЧ.

Выявление в сыворотке антител к поверхностным протеинам ВИЧ (gp160, gp120, gp41), как правило, обнаруживающихся в сочетании с антителами к ядерному белку p24, свидетельствует о наличии ВИЧ-инфекции. Положительными считаются пробы, в которых обнаруживаются антитела к 2-3 гликопротеидам ВИЧ.

Среди антигенов ВИЧ наиболее часто определяют белок p24. Антиген p24 не связан с антителами только в начальный период заболевания и в стадии СПИДа, поэтому он может быть использован для диагностики ВИЧ только в эти периоды. Высокой специфичностью обладает метод ДНК-зондов, или молекулярной гибридизации, или полимеразная цепная реакция (ПЦР). Этот метод позволяет определять генетический материал вируса даже в начальный период

болезни. Кроме того, ПЦР выявляет количество РНК-копий вируса в 1 мл крови («вирусная нагрузка»), что является одним из основных лабораторных маркеров прогрессирования ВИЧ-инфекции.

Теоретически решающим для уточнения вопроса об инфицированности организма ВИЧ является выделение культуры вируса. Однако на практике возможности применения этого метода ограничены из-за дороговизны исследования, низкого количества копий вируса в крови больных в некоторые периоды заболевания, что делает невозможным выделение вируса, и длительность получения результата. Таким образом, хотя выделение культуры ВИЧ является важным диагностическим тестом, но он практически не применяется из-за большой трудоемкости исследования, необходимости специально оборудованной лаборатории, высокой стоимости, длительности получения результата (2-4 недели).

Для определения глубины иммуносупрессии и прогнозирования развития тех или иных вторичных заболеваний применяют определение уровня CD4+Т-лимфоцитов. У здоровых взрослых людей минимальное количество CD4+Т-лимфоцитов составляет 1400 в 1 мкл. При ВИЧ-инфекции количество этих клеток снижается до 500 в 1 мкл. В стадии СПИДа их менее 200 в 1 мкл.

В настоящее время нет никаких данных об эффективной диагностике инфекции у плода. Результаты проводимых тестов трудно интерпретировать, и даже самый чувствительный из них — ПЦР — не может считаться достоверным на самых ранних этапах жизни. Обнаружение антител против вируса как традиционный подход достаточно трудно применять для диагностики внутриматочной и/или неонатальной инфекции. Эти трудности связаны с наличием материнских антител, перенесенных через плаценту. Поэтому необходимо регулярно обследовать ребенка, чтобы выявить исчезновение или постоянное наличие антител. На практике это означает, что последующее наблюдение должно продолжаться не менее 15-18 месяцев.

Эпидемический вирус паротита

Основным методом лабораторной диагностики эпидемического паротита является определение IgM к вирусу паротита в сыворотке. IgM-антитела появляются в острый период инфекции (первые дни) и сохраняются до 2-х лет.

Урогенитальные микоплазмы

Учитывая то, что урогенитальные микоплазмы, к которым относятся *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*, могут являться комменсалами вагинального тракта здоровых женщин, оценка уровня контаминации ими должна всегда носить количественный характер. Поэтому для диагностики урогенитальных ми-коплазм приемлем культуральный метод. Количество бактерий оценивают в КОЕ/мл исследуемого материала. Концентрация микоплазм, в которой они не вызывают патогенное действие, составляет 10^3 КОЕ/мл. Для сбора исследуемого материала и его транспортировки используют специальные питательные среды. Культивирование, идентификация и количественный учет микоплазм могут быть осуществлены при помощи стандартных систем *Mycoplasma* DUO, *Mycoplasma* 1ST. Эти же тест-системы могут быть использованы и для определения чувствительности выделенных штаммов микоплазм к антибиотикам.

Материалом для исследования являются пробы со слизистой уретры, сводов влагалища, пробы мочи, абортированные или мертворожденные плоды, амниотическая жидкость, пробы с плаценты.

Папилломавирусная инфекция

Для диагностики ВПЧ-инфекции используют цитологический метод при окраске мазков по Папаниколау и метод ДНК-гибридизации с применением нуклеиновых кислот. Определение типа вируса осуществляется с помощью эндонуклеазного анализа ДНК. Другие методы диагностики папилломавирусной инфекции, такие как серологические и ПЦР, как правило, не используются, поскольку они не исключают процент ложноположительных результатов и не дают возможности определить тип вируса. Материалом для исследования являются мазки-соскобы, взятые со слизистой шейки матки.

Кандидоз

Принимая во внимание возможность кандидоносительства, диагноз кандидоза устанавливается при наличии клинических проявлений заболевания и микроскопического выявления грибов рода *Candida* с преобладанием вегетирующих форм. Наиболее достоверным методом лабораторного исследования является культуральный метод с количественным определением колоний грибов.

Глава 3

Туберкулез

Основным методом диагностики туберкулеза является бактериологическое исследование. Традиционная микробиологическая диагностика туберкулеза с помощью посева на плотные яичные среды дает визуальный результат через 6-8 недель, а с учетом определения лекарственной резистентности микобактерий туберкулеза — через **10-12** недель при наличии в посеянном материале не менее **100** жизнеспособных клеток.

В настоящее время разработаны полностью автоматизированные системы для выявления микобактерий на жидких средах, что дает возможность получить результаты, начиная с четвертого дня после поступления диагностического материала. Приблизительно третья часть пациентов с бактериовыделением может быть выявлена при первичной микроскопии окрашенного мазка мокроты.

Определение антител к возбудителю туберкулеза в сыворотке — новый и перспективный метод серологической диагностики этого заболевания. В пуле специфических антител при туберкулезе у взрослых обычно преобладают IgG. Реже подавляющая часть пула бывает представлена IgA. Антитела IgM у взрослых больных встречаются довольно редко и более характерны для начальных стадий заболевания. У детей высокие титры специфических антител IgA и IgM отмечаются гораздо чаще. Причем высокий уровень IgM иногда может сохраняться длительное время и даже при относительно низких уровнях IgG- и IgA-антител.

Выводы

1. По способности выявления возбудителя инфекции методы лабораторной диагностики могут быть разделены на две группы: прямые, позволяющие выявить в биологических жидкостях или тканях матери (плода) вирусы или микроорганизмы; непрямые, позволяющие зарегистрировать специфический иммунный ответ матери (плода) на возбудителей инфекции.

2. К прямым методам относятся:

— микроскопия (электронная или прямая — например, в темном поле);

— выявление вирусных или бактериальных антигенов (в т. ч. одноэтапными иммуноферментными и иммунохроматографическими методами);

— полимеразная цепная реакция (ПЦР);

— культуральный метод.

Глава 3

3. Лабораторная диагностика инфекции у беременной женщины, как правило, базируется на данных серологических исследований (сероконверсия специфических антител в сыворотке крови IgG и наличие IgM).

4. У новорожденных выявление IgM-антител имеет диагностическое значение, так как материнские IgM, в отличие от IgG, не проникают через плаценту.

5. Серологические обследования могут давать как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты.

ЛИТЕРАТУРА

Адаскевич В.П. Заболевания, передаваемые половым путем. — Витебск: Изд-во Витебского медицинского института, 1997. — 310 с.

Врожденные перинатальные и неонатальные инфекции / Пер. с англ.; Под ред. А. Гриноу, Дж. Осборна, Ш. Сазерленд. — М.: Медицина, 2000. — 288 с.

Кузьмин В.Н. Акушерская тактика у беременных с герпетической инфекцией. — М.: Информполиграф, 2000. — 31 с.

Кулаков В.И., Гуртовой Б.Л., Орджоникидзе Н.В., Тютюник В.Л. Цитомегаловирусная инфекция в акушерстве. — М.: Гэотар-Мед, 2001. — 32 с.

Энциклопедия клинических лабораторных тестов / Пер. с англ.; Под ред. проф. Норберта У. Тица — М.: Лабинформ, 1997. — 942 с.

Obstetric and Gynecologic Infectious Disease / Joseph G. Pastorek. — New York: Raven Press, 1993. — 798 p.

ГЛАВА 4

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИЙ

А. И. Соловьев, Т. В. Севастьянова

Под **внутриутробной инфекцией** следует понимать *установленный факт внутриутробного проникновения* к плоду микроорганизмов, при котором в организме плода или новорожденного происходят характерные для инфекционной болезни патофизиологические изменения, выявляемые пренатально или вскоре после рождения.

Для подтверждения внутриутробного инфекционного поражения плода или для того, чтобы оценить состояние плода, в настоящее время широко используют методы пренатальной диагностики, которые можно разделить на неинвазивные и инвазивные.

Еще в начале 80-х годов XX века во Франции Dr. Daffos и Dr. Forestier прочли курс лекций о пренатальной диагностике токсоплазменной инфекции и краснухи, где большое внимание уделялось сочетанию регулярного УЗ наблюдения за плодом с подозреваемым заражением и определения антител как в крови плода, так и в околоплодных водах. С **1986** года, когда впервые был описан метод пренатальной диагностики краснухи плода, появилась возможность уже с 8-14 недель обнаружить вирус краснухи путем исследования РНК краснухи в биологических жидкостях. В большинстве случаев при инфицировании матери краснухой инфицирование плода не наблюдается, поэтому эти обследования позволяют сохранить большое количество желанных беременностей.

Неинвазивные методы не связаны с повреждением целостности тканей матери и плода. К ним относят методы получения медицинских изображений (ультразвуковая диагностика (УЗД), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)), среди которых бесспорно и заслуженно имеет лидерство ультразвуковая (УЗ) диагностика. Эти методы позволяют изучать морфологические изменения тканей как самого плода, так и провизорных органов (последа с оболочками, пуповины), в малых сроках — ворсинчатую оболочку, желточный мешок, а также содержимое амниотической и целомической полостей (в ранних сроках беременности).

Качество методов диагностики, основанных на получении медицинских изображений, напрямую зависит от качества и уровня оборудования, подготовки специалистов и условий работы. А точность УЗ-пренатальной диагностики в большой степени определяет успешность и других методов диагностики,

В настоящее время в мире наиболее широко применяются так называемые просеивающие УЗ-исследования всех желающих беременных женщин в сроки 11-13 недель + 8 дней и в 20-22 недели. Во время этих осмотров решаются сочетанные задачи пренатальной диагностики, что позволяет выявлять различные изменения у самого плода, в провизорных органах, патологические изменения в органах и тканях беременной женщины.

К группе высокого риска по внутриутробным инфекциям относятся пациентки, у которых выявлены:

— до наступления беременности серологические признаки отсутствия напряженности иммунитета в отношении наиболее опасных для плода инфекций (краснуха, цитомегаловирус, простой герпес, токсоплазма, корь), если не проводилась своевременная специфическая вакцинация;

— отсутствие данных о проведении вакцинации и серологических исследований до наступления беременности;

— инфекционные заболевания, проявившиеся во время беременности сыпью, желтухой, гепатоспленомегалией, лимфаденопатией, катаральными явлениями; длительной гипертермией, включая случаи острой респираторно-вирусной инфекции (ОРВИ);

— патологическое течение настоящей беременности (угроза самопроизвольного прерывания беременности, частичная отслойка плаценты, маловодие, нарушение целостности плодовых оболочек с подтеканием околоплодных вод);

— заболевания мочеполовой системы при беременности;

— иммунодефицитные состояния, включая СПИД, а также состояние после трансплантации органов, при которой используется иммуносупрессивное лечение;

— повторные переливания крови.

Беременным женщинам группы высокого риска по внутриутробной инфекции (впрочем, как и женщинам групп высокого риска по врожденным порокам развития, наследственным заболеваниям, хромосомным аномалиям и т. п.) должно быть настойчиво рекомендовано проведение экспертных УЗ-исследований в принятые сроки.

Внутриутробная инфекция может быть заподозрена у любого плода матерей группы высокого риска, если при УЗ-исследовании определяются следующие признаки (и особенно их сочетание):

— характерные изменения в мозге плода (цисты, рассеянные и перивентрикулярные кальцификаты (фото 1);

— микро- или гидроцефалия; вентрикуломегалия (фото 2,3,4, 5);

— кальцификаты в печени (фото 6);

— гепато- и спленомегалия (фото 7, 8);

— повышенная эхогенность всего кишечника или отдельных его участков, расширение кишечника (фото 9, 10, 11);

— асцит и/или гидроторакс плода (фото 12);

— неиммунная водянка плода (фото 13, 14, 15);

— задержка внутриутробного развития (фото 16);

— пороки развития (включая врожденные пороки сердца) или стигмы дизэмбриогенеза (фото 17);

— изменения эхогенности легких (фото 18);

— увеличение размеров сердца, жидкость в сердечной сумке, нарушения ритма сердечной деятельности (фото 19);

— катаракта (фото 20).

Инвазивные методы пренатальной диагностики предполагают медицинское «вторжение» в полость матки для получения образцов биологических жидкостей (околоплодные воды, кровь, жидкость из брюшной или плевральных полостей плода, из боковых желудочков мозга плода либо из полостей патологических объемных образований) или тканей (ворсины хориона, последа, иногда печени и патологических объемных образований плода) с помощью пункционных либо биопсийных игл, катетеров, мелких щипцов под контролем УЗ-луча или под оптическим контролем в случае проведения фетоскопии. Проведение вмешательств вслепую должно быть исключено из врачебной практики.

В настоящее время наиболее распространенными вмешательствами в пренатальной диагностике внутриутробных заражений плода



Фото 1. Перивентрикулярные цисты при цитомегаловирусной инфекции
(печатается с любезного согласия автора — Dr. Gustavo Malinger, www.TheFetus.net)

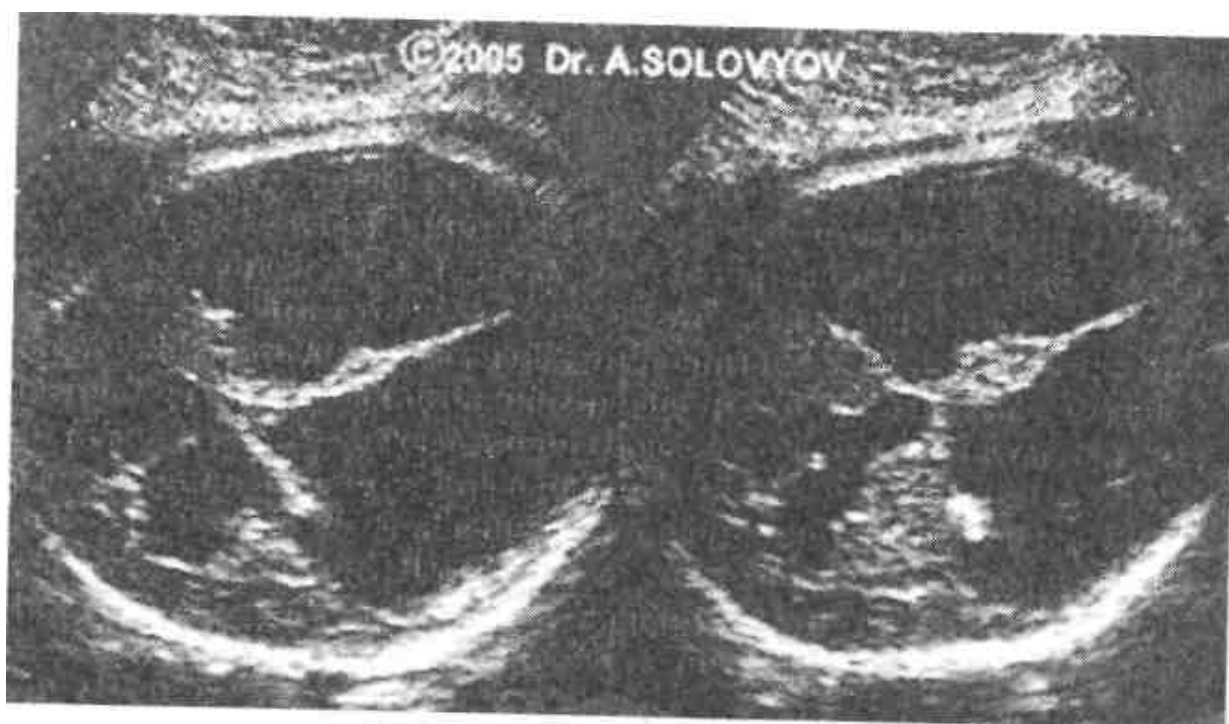


Фото 2. Стремительно развившаяся гидроцефалия вследствие обтурации водопровода мозга мелким кровоизлиянием при вирусном менингоэнцефалите

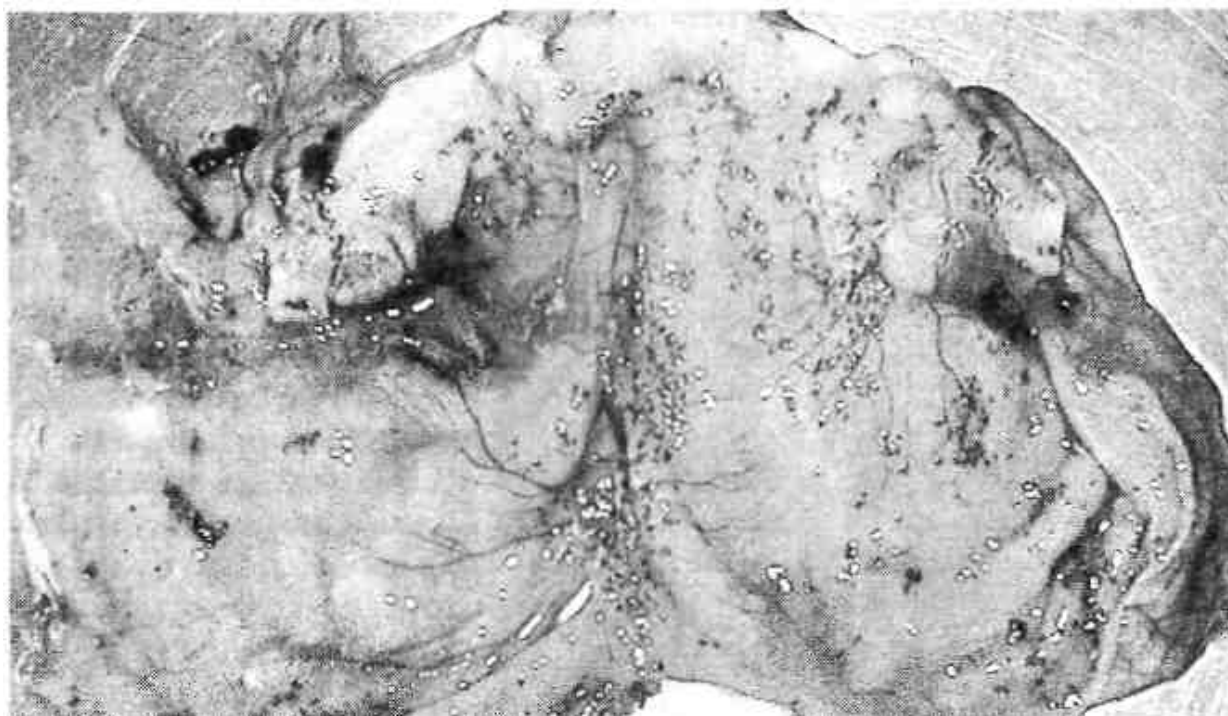


Фото 3. Тот же случай гидроцефалии при патологоанатомическом исследовании. Множественные субэпендимальные кровоизлияния



Фото 4. Незначительная вентрикуломегалия, размеры задних рогов боковых желудочков мозга практически на верхней границе нормы

Глава 4



Фото 5. Такое же незначительное расширение боковых желудочков мозга при выделенной методом ПЦР из околоплодных вод в 23 недели и подтвержденной в 24 недели на аутопсии ЦМВ-инфекции — культура вируса была выделена из мозга и печени
(печатается с любезного согласия автора — Dr. Fabrice Cuillier, www.TheFetus.net)

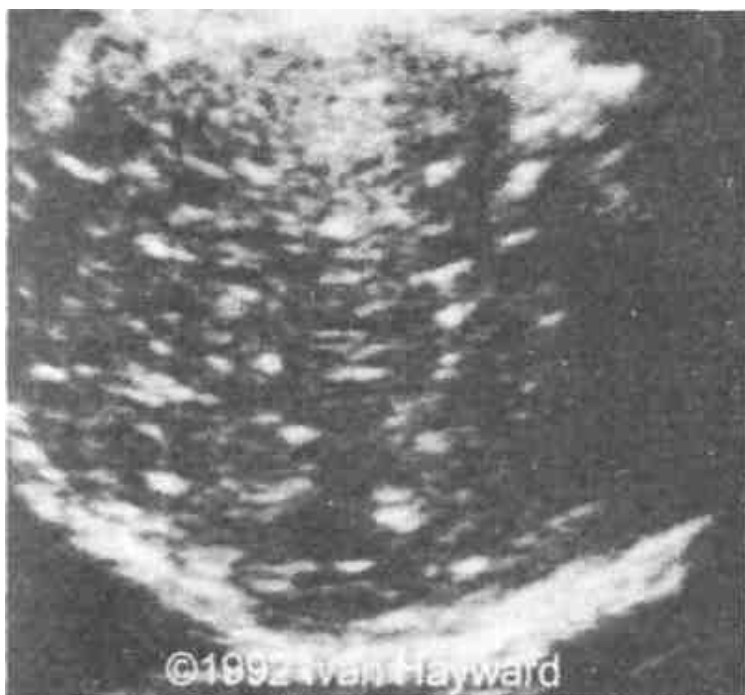


Фото 6. Кальцификаты в печени плода при инфицировании Varicella Zoster
(печатается с любезного согласия автора — Dr. Ivan Hayward, www.TheFetus.net)

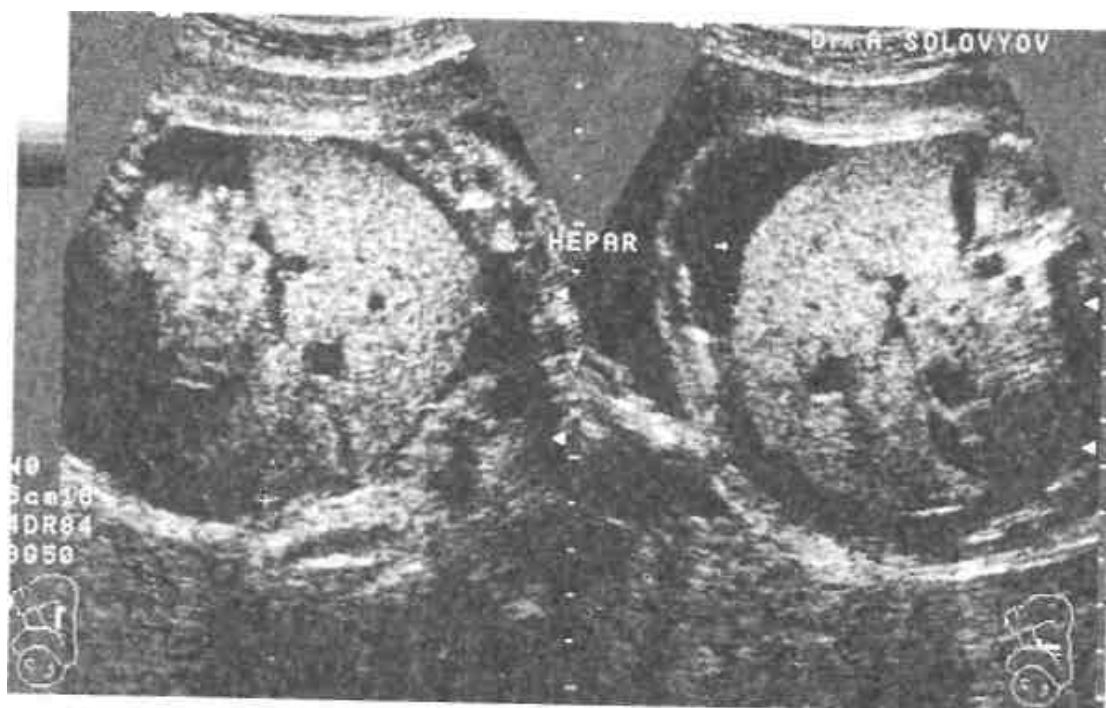


Фото 7. Увеличение печени, асцит



Фото 8. Значительное увеличение селезенки плода
при ЦМВ-инфекции
(печатается с любезного согласия автора — Dr. Philippe Jeanty,
www.TheFetus.net)

Глава 4



Фото 9. Асцит,
повышенная
эхогенность кишечника
при подтвержденной
ЦМВ-инфекции
(печатается с любезного
согласия автора —
Dr. Fabrice Guillier,
www.TheFetus.net)



Фото 10,11.
Расширение петель
кишечника плода
при подтвержденной
ЦМВ-инфекции
(печатаются с любезного
согласия автора —
Dr. Moshe Bronshtein,
www.TheFetus.net)



Глава 4



Фото 12. Асцит и гидроторакс у двойни
с подтвержденной ЦМВ-инфекцией
(печатается с любезного согласия автора — Dr. Raul Martinez,
www.TheFetus.net)



Фото 13. Отек подкожно-жировой клетчатки при водянке плода

Глава 4



Фото 14. Тот же случай. Гидроторакс, асцит, отек подкожно-жировой клетчатки

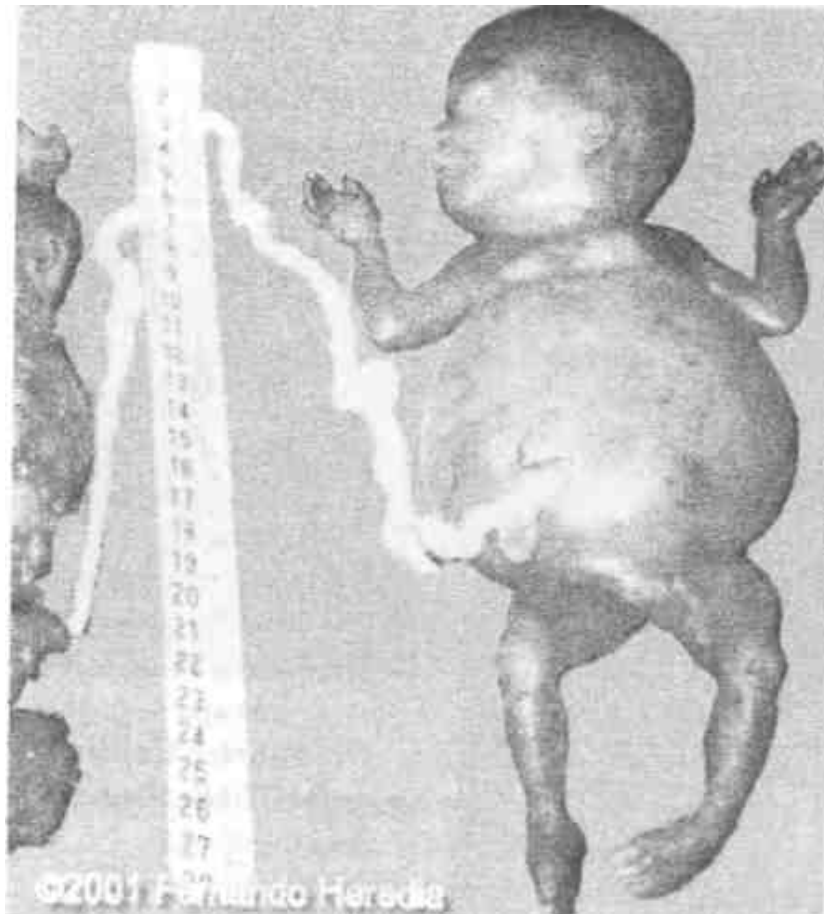


Фото 15. Анасарка плода **при** краснухе (печатается с любезного согласия автора — Dr. Fernando Heredia, www.TheFetus.net)



Фото 16. Задержка
внутриутробного
развития. Масса
плода 1750 г
при доношенной
беременности,
40 недель



Фото 17.
Кардиомегалия,
гидроторакс
при ЦМВ-инфекции
(печатается с
любезного согласия
автора — Dr.
Fabrice Cuillier,
www.TheFetus.net)



Фото 18. Повышенная эхогенность доли легкого

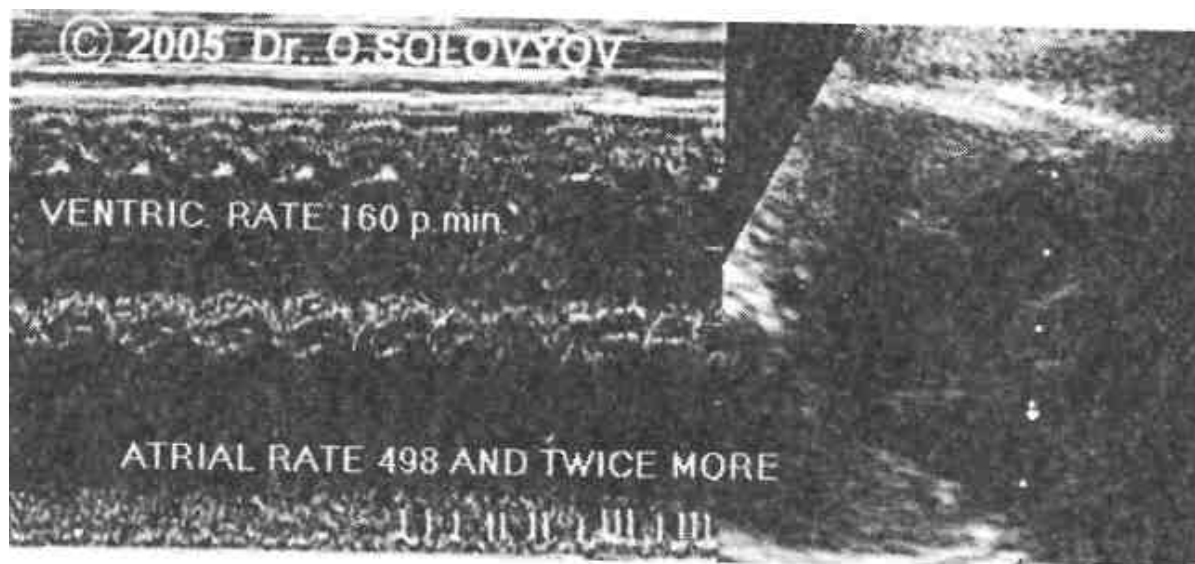


Фото 19. Наджелудочковая тахикардия. Трепетание предсердий. При частоте сокращений желудочков 140—160 уд/мин частота сокращений предсердий более 500 уд/мин, достигая 700—800 уд/мин

Глава 4



**Фото 20. Пренатально
выявленная катаракта
обоих глаз
(печатается с любезного
согласия автора —
Dr. Georges Haddad)**

являются амниоцентез (вхождение иглой в амниотическую полость с целью получения околоплодных вод) и кордоцентез (вхождение иглой в вену пуповины с целью получения крови плода) (фото 21 и 22).

При обеих методиках через переднюю брюшную стенку, обработанную антисептиками, с использованием местных обезболивающих средств (которые имеют скорее психологическое воздействие на саму пациентку и окружающих, так как толщина наиболее часто используемых для амнио- и кордоцентеза одноразовых игл равна толщине иглы для введения местного анестетика, а раствор анестетика не вводится в миометрий) или без них, под контролем УЗ-луча методом свободной руки или через направляющее устройство в свободный карман околоплодных вод или в пупочную вену вводится стерильная игла размером 20-22G. Иногда для проведения кордоцентеза используют прием «игла в игле», когда после проведения амниоцентеза более толстой иглой конец ее подводится к пуповине, извлекается мандрен, а затем по каналу вводится вторая, более тонкая игла, которая толчком посылается в направлении выбранного участка пуповины, выполняя непосредственно кордоцентез по направляющей, роль которой играет канал более толстой иглы. Вмешательства проводятся амбулаторно или с кратковременной госпитализацией.

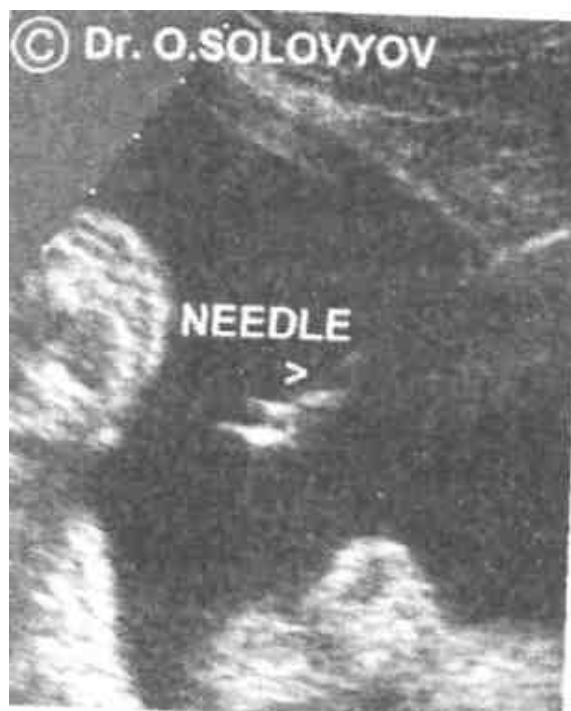


Фото 21. Игла
в амниотической полости
при амниоцентезе

Глава 4

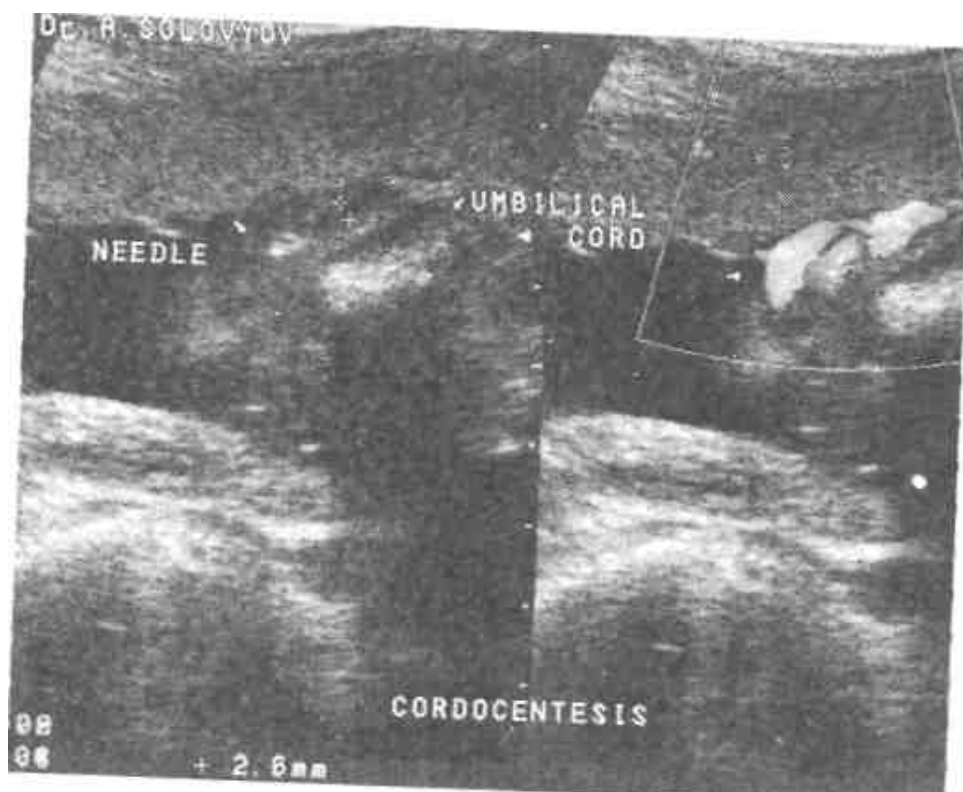


Фото 22. Кордоцентез с одновременным использованием
черно-белого режима и режима цветового доплеровского
картирования. Стрелками указаны пуповина и кончик иглы
в пупочной вене

Показанием для проведения инвазивных методов диагностики беременным женщинам из группы высокого риска являются:

— подозрительные серологические данные в ранних сроках беременности (сероконверсия или повышенное содержание IgG, а также наличие IgM-антител), особенно в тех случаях, когда появляются симптомы в виде гриппозной инфекции;

— повышение содержания специфических IgG и появление IgM у женщин, у которых до беременности не определялись серологические признаки перенесенной инфекции;

— наличие у плода УЗИ-признаков внутриутробного заражения;

— наличие информированного согласия семьи на проведение внутриматочного вмешательства.

Как правило, при подозрении на внутриутробное заражение плода внутриматочное вмешательство осуществляется не ранее 21-22 недель беременности не столько по техническим причинам получения биологического материала, сколько по причинам повышения надежности полученных лабораторных результатов (см. ниже). И хотя после проведения подобных вмешательств могут встречаться такие грозные осложнения, как хориоамнионит, прерывание беременности, а при кордоцентезе — даже длительное кровотечение с последующей анемизацией и гибелью плода, разрыв артерии пуповины, остановка сердца, общее число осложнений в специализированных перинатальных центрах составляет около 1% от всех проведенных манипуляций. Осложнения наиболее часто встречаются как раз в тех случаях, когда уже имеются какие-либо, патологические состояния плода: дистресс при СЗВУРП, структурные аномалии плода, маловодие, иммунные конфликты, внутриутробное инфицирование.

Для предупреждения развития возможной чувствительности к резус-фактору в некоторых странах, включая страны бывшего СССР, широко рекомендуется применение Rh-иммуноглобулина после инвазивных методов исследования. Но проведенные еще в 1982 году (М. Golbus и соавт., Prenat Diagn) и в 1986 году (А. Tabor и соавт., Br. Med. J.) два больших ретроспективных исследования не выявили увеличения количества случаев изоиммунизации у женщин, не получавших профилактики Rh-иммуноглобулином. Более того, S. Smidt-Jensen и J. Philip, изучая возможные осложнения после амниоцентезов и биопсий ворсин хориона, высказали предположение, что назначение Rh-иммуноглобулина увеличивает частоту самопроизвольного прерывания беременности (Prenat Diagn, 1991).

В любом случае внутриматочное вмешательство не является безразличной для организма процедурой, поэтому оно должно выполняться по показаниям и с наличием информированного согласия семьи.

Материалы, полученные в ходе вмешательств, направляются для лабораторных исследований. Поэтому качество инвазивных методов диагностики прежде всего зависит от возможностей лабораторной базы и точности предварительного диагноза. По способности выявления возбудителя инфекции, методы лабораторной диагностики делятся на две группы: прямые, позволяющие выявить в биологических жидкостях или тканях плода вирусы и другие микроорганизмы; непрямые, позволяющие зарегистрировать специфический иммунный ответ плода на воздействие инфекционного агента.

К прямым методам относятся:

— микроскопия (электронная или прямая — например, в темном поле);

— выявление вирусных или бактериальных антигенов (в т. ч. одноэтапными иммуноферментными и иммунохроматографическими методами);

— полимеразная цепная реакция (ПЦР);

— культуральный метод.

Непрямая лабораторная диагностика внутриутробных инфекций, как уже было сказано выше, основана на данных серологических исследований наличия специфических антител IgM и IgA в сыворотке крови плода. Часто применяемым методом выявления антител к инфекционным агентам является метод ELISA (фермент-связывающий иммуно-сорбентный метод).

Цель исследования околоплодных вод и крови плода — выявление возбудителя или специфических IgM и IgA-антител, которые плод в состоянии производить самостоятельно уже с 13 по 20 неделю беременности. Антитела IgM и IgA, в отличие от антител IgG, не передаются трансплацентарно вследствие больших размеров молекулы, поэтому их наличие в крови плода говорит о собственном иммунном ответе плода на попадание возбудителя в свой организм. Для лабораторного определения необходимо накопление достаточной концентрации антител, что обычно происходит не ранее 20-й недели беременности. Поэтому внутриутробные вмешательства необходимо проводить не ранее 22-23-й недели беременности, чтобы снизить вероятность ложноотрицательных результатов. Конечно, серологические исследования могут давать как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты, что связано с техни-

ческими возможностями лабораторий, поэтому сочетание прямых и непрямых методов лабораторных исследований значительно повышают точность диагностики.

На примере 98 пренатально выявленных случаев наиболее распространенной внутриутробной инфекции (ЦМВ) Monique Bodeus и соавт. (Prenatal Diagn, 1999) показали, что наибольшая чувствительность (95,5%) культурального и ПЦР-исследования околоплодных вод была получена после 6 недель с момента заражения матери или при проведении диагностического амниоцентеза, начиная с 23-й недели беременности.

В настоящее время отсутствует «золотой стандарт» пренатальной диагностики вирусных инфекций. Но в литературе имеются данные об использовании так называемой ПЦР-обратной записи (Reverse Transcription-PCR, или RT-PCR), которая в пренатальной диагностике плодовой краснухи даже по пробам околоплодных вод показала чувствительность 98% и более, а специфичность — около 100%. Такие высокие показатели достигаются при соблюдении сроков взятия биологического материала в те же предлагаемые сроки беременности — не ранее 22-23-х недель. Также огромное значение имеют условия и способы транспортировки и хранения проб для проведения исследований.

Ранее в англоязычной литературе для обозначения возбудителей внутриутробной инфекции в основном использовался акроним «TORCH» — по первым буквам латинских названий наиболее частых и опасных возбудителей заболеваний. Из англоязычной литературы этот термин перешел в русско- и украиноязычную литературу — как специальную, так и популярную. Широкое использование термина основывалось на том представлении, что основными возбудителями опасных для плода инфекций являются токсоплазма, вирусы краснухи, герпеса и ЦМВ. Такой подход относился и к лабораторной диагностике, основанной на использовании реактивов лишь для определения инфекций так называемой группы «TORCH». Но в связи с открытием множества других возбудителей внутриутробной инфекции, а также в связи с тем, что инфекция вируса простого герпеса не имеет особенностей, присущих другим возбудителям группы «TORCH», в последние годы исследователи и авторы публикаций в той же англоязычной специальной литературе признали акроним «TORCH» архаичным. Из этого следует, что концепции «TORCH» следует избегать. Если есть подозрение на наличие врожденных или перинатальных инфекций, диагностику каждого из возможных инфекционных агентов следует проводить отдельно. Для диагностики используется лишь один образец сыво-

ротки. Ценность полученных данных нередко бывает Очень низкой (Manual of Neonatal Care. Forth edition. Edited by J.P. Cloherty, A.R. Stark. — Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia — New York, 2002).

На практике у нас не существует подходов, позволяющих лабораториям просто получить для работы образец материала, а затем дать ответ с перечнем всех возможно существующих внутриутробно микроорганизмов. То есть теоретически это возможно и может быть результатом проведения значительного объема работ большим научно-исследовательским коллективом, но в клинической практике представляется нереальным. Поэтому перед выполнением каждого вмешательства надо иметь представление оследующем: что именно исследователь хотел бы найти в полученном образце ткани или жидкости; каким из существующих лабораторных методов; в какой лаборатории; имеются ли в данной лаборатории возможности для проведения тех или иных методов диагностики.

Следовательно, определение необходимого и достаточного объема лабораторных исследований для подтверждения предполагаемого диагноза, а также определение источников финансирования этого объема работ являются одними из основных вопросов перед назначением инвазивных методов исследования. **Без выполнения необходимого объема исследований может теряться сам смысл проведения внутриматочных вмешательств.** Кроме того, следует помнить и объяснять пациентам, что даже в наилучших диагностических условиях отрицательные результаты лабораторных исследований формально не позволяют исключать внутриутробного инфицирования.

Здесь на помощь снова приходят данные анамнеза об особенностях клинических проявлений у матери, о проведенных вакцинациях и о результатах преконцепционных лабораторных исследований, а также данные пренатальных УЗ-исследований. Просеивающие лабораторные исследования, во-первых, малоэффективны по уже рассмотренным причинам, во-вторых, очень затратны. В мировой литературе пока удалось найти лишь одну работу, посвященную изучению экономической целесообразности затрат для проведения рутинного антенатального просеивающего лабораторного исследования антител матерей к вирусу простого герпеса 1 и 2 типа при отсутствии каких-либо проявлений этого заболевания, проведенную Северо-Западным Университетом, Чикаго, США (The cost-effectiveness of routing antenatal screening for maternal herpes simplex virus-1 and -2 antibodies. — Am. J. Obstet Gynecol 192(2):483-488, Febr 2005).

Было проведено сравнение трех подходов к диагностике:

- 1) отсутствие пологового исследования на герпес (стандарт, существующий ныне в США);
- 2) пологовое пренатальное исследование как беременной, так и ее полового партнера с последующим консультированием;
- 3) пологовое пренатальное исследование с необходимым консультированием и профилактическим назначением ацикловира в 36 недель беременности всем серопозитивным женщинам.

Выводы проведенной работы: затраты на пологовое просеивающее исследование вируса простого герпеса при беременности нецелесообразны, так как при 2-м и 3-м подходах экономический эффект, выраженный в виде сохраненного каждого условного года жизни одного ребенка, составил соответственно 219513 и 155988 американских долларов. Следует ожидать появления в будущем подобных работ и в отношении других затратных программ пологового лабораторного исследования при отсутствии веских клинических и анамнестических данных.

Можно сказать, что, как правило, при отсутствии каких-либо патологических УЗ-признаков (несмотря на то, что во многих случаях УЗ-находки могут быть неспецифическими) получаемые данные лабораторных исследований плода отрицательны. И, наоборот, как правило, при наличии патологических УЗ-признаков, присущих внутриутробным инфекциям, данные лабораторных исследований плода положительны. Так, например, Donner с соавторами сообщает о 16 выявленных методами инвазивных исследований плодах с пренатальной инфекцией среди 52 беременных женщин из группы риска, отобранных по клиническим, лабораторным и УЗ-критериям.

Hogge и соавторы отобрали для инвазивной пренатальной диагностики 8 плодов на основании выявленных признаков внутриутробной инфекции, и у всех восьми внутриутробная инфекция была подтверждена. Lynch с коллегами описывает результаты инвазивных исследований 12 плодов с подозрением на ЦМВ инфекцию, которым проводились амнио- и кордоцентезы. У семи из них не было каких-либо патологических УЗ-находок, хотя у всех семи матерей была документирована первичная ЦМВ-инфекция, лишь один из семи плодов оказался зараженным. У других пяти женщин с документированной первичной ЦМВ-инфекцией все плоды имели те или иные патологические УЗ-признаки, и у всех была подтверждена ЦМВ-инфекция путем определения IgM в крови и околоплодных водах. Twickler и соавторы сообщили о двух случаях врожденной инфекции, и у обоих детей отмечались патологические УЗ-находки.

Следовательно, напрашивается вывод об обязательности проведения экспертных УЗ-исследований как перед проведением лабораторных исследований беременных, так и перед назначением внутриматочных вмешательств.

Ниже приводим **возможные УЗ-признаки** при различных внутриутробных инфекционных поражениях плода, которые могут помочь определиться с объемом лабораторных исследований и с прогнозом жизни и здоровья плода, новорожденного.

При **ЦМВ-инфекции** могут отмечаться: неиммунная генерализованная водянка плода, вентрикуломегалия, гепатомегалия, спленомегалия, хориоретинит, СЗВУРП, микроцефалия, внутри-мозговые кальцификаты, закрытие овального окна с признаками перегрузки правого сердца, гиперэхогенный кишечник, асцит, иногда — маловодие. Большинство находок определяется уже при сроке около 20 недель. Напоминаем, что врожденная ЦМВ-инфекция встречается лишь в 0,2-1,5% всех родов, и только от 5 до 10% инфицированных детей имеют клинические проявления.

При краснухе наиболее частыми УЗ-находками бывают: пороки сердца (особенно дефекты перегородок), глаз (катаракта, микрофтальмия), микроцефалия, гепатомегалия, спленомегалия, СЗВУРП. Могут встречаться и такие сочетанные аномалии, как ги-поспадия, менингоцеле. Следует обратить внимание, что даже при подтвержденном первичном заболевании матери в I триместре беременности вирусом краснухи заражаются лишь около 50% плодов (Jones KL: Fetal rubella effects. In Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. — Philadelphia, WB Saunders, 1998. — P. 574-575). Другими словами, половина детей, матери которых перенесли краснуху в I триместре беременности, не имеют заболевания краснухой. С другой стороны, обращаем внимание на то, что при краснухе отрицательный ответ о наличии IgM-антител в околоплодных водах и крови плода даже в 22-23 недели беременности не позволяет полностью исключить заболевание плода вследствие возможного недостатка концентрации антител. Поэтому рекомендуется также исследование амниотической жидкости и/или крови плода методом ПЦР или методом ПЦР-обратной записи.

При **Varicella Zoster** эмбриопатия может развиваться вследствие поражения плода в I и II триместрах беременности. Частота материнской инфекции составляет 7:10000. Частота поражения плода составляет от 1 до 20% зараженных беременных женщин. Вирус обладает нейротропностью, непосредственно поражая ткани плода. Наиболее частыми УЗ-признаками могут быть: гибель плода, СЗВУРП, косолапость и аномалии положения кистей плода, огра-

ничение движений конечностей, гипоплазия конечностей, хориоретинит, катаракта, микрофтальмия, водянка плода, многоводие, гиперэхогенные включения в печени, вентрикуломегалия, микроцефалия. Кроме того, могут встречаться различные сочетанные аномалии других органов и тканей.

УЗ-признаки при поражении вирусом **Herpes simplex**: СЗВУРП, микроцефалия, гидроцефалия, некроз мозжечка, хориоретинит, катаракта, микрофтальмия, гепатоспленомегалия. Могут встречаться такие сочетанные аномалии, как паховые грыжи и аплазия кожи. На фото 23 можно увидеть матку с придатками в составе грыжевого мешка 2-месячной девочки.

Следует отметить, что даже выделение из околоплодных вод культуры вируса простого герпеса не всегда сопровождается заражением плода. Большинство антенатально пораженных плодов рождается преждевременно.

Токсоплазмоз часто проявляется такими находками, как неиммунная генерализованная водянка плода, гиперэхогенные включения в мозге и в печени плода, цисты головного мозга, гипер-эхогенный кишечник, гепатоспленомегалия, микрофтальмия, анофтальмия, асцит, СЗВУРП. Токсоплазмоз может подтверждаться исследованием околоплодных вод с целью проведения ПЦР либо серологических методов исследования. Следует помнить о том, что эффективных лекарственных препаратов для лечения токсо-плазмоза плода сегодня не существует, а применяемые с этой целью препараты вызывают значительные побочные эффекты, незначительно влияя при этом положительно на течение заболевания.

Подозрение о внутриутробном инфицировании **парвовирусом В19** должно возникнуть при обнаружении: в I триместре — утолщения воротниковой складки, задержки развития плода; во II триместре — задержки развития плода, водянки плода с наличием/без асцита, плеврального или сердечного выпота, двусторонней водянки яичек, гидроцефалии; утолщения кожи, кардиомегалии, гипертрофической кардиомиопатии, повышенной эхогенности кишечника, микроцефалии, интракраниальных кальцификатов, утолщенного последа, патологического нарушения количества околоплодных вод.

Эмбриопатия при **СПИД** (врожденный СПИД, СПИД плода, ВИЧ плода) характеризуется группой дисморфических признаков, которые могут проявиться не только после рождения, но и внутриутробно, особенно учитывая тот факт, что большинство случаев трансплацентарного заражения происходит в ранние сроки беременности. Почти 99% детей, зараженных ВИЧ, получили этот ви-

Глава 1



Фото 23. Лицо плода с внутриутробным поражением Varicella Zoster. Беременность прервана в 26 недель. Обратите внимание на спавшийся череп, неповрежденную кожу, различную степень поражения глаз, уплощенное лицо (печатается с любезного согласия www.TheFetus.net)



Фото 24. В грыжевом мешке левой врожденной паховой грыжи у 2-месячной пациентки оказалась матка с придатками (печатается с любезного согласия автора — Dr. Vasil Zefov)

рус от своих матерей; из них, по данным разных авторов, от 30 до 50% внутриматочно. Возможные УЗ-признаки: гибель плода, СЗВУРП; различные краниофациальные аномалии, включающие микроцефалию, гипертелоризм, короткий нос, плоский выдающийся лоб с возможными боковыми буграми. Кроме того, могут отмечаться признаки сочетанных ВИЧ-инфекций, которые могут быть у матери и которые также поражают плод: токсоплазмоз, парвовирус, ЦМВ. Инвазивные методы в этом случае не применяются во избежание возможного заражения еще не инфицированного плода.

Медицина, не являясь наукой точной, почти всегда пользуется понятиями вероятности, специфичности, тенденции и т. д. Поэтому, говоря о возможном внутриутробном инфицировании плода и отдавая себе отчет о серьезности последствий постановки такого диагноза для еще не родившегося ребенка, следует помнить о том, что далеко не всегда заражение матери сопровождается заражением плода. Хотелось бы сделать акцент на том, что при наличии положительных либо сомнительных анамнестических, клинических и лабораторных признаков инфицирования матери, а также при наличии положительных либо сомнительных ультразвуковых и лабораторных признаков инфицирования плода, как правило, плод заражен внутриутробно, и можно ожидать осуществления наихудших прогнозов его жизни и здоровья. Но в случае отсутствия каких-либо положительных или сомнительных ультразвуковых и лабораторных признаков (после проведения инвазивных методов исследования) внутриутробного заражения плода следует делать заключение об отсутствии внутриутробного инфицирования, даже при наличии положительных анамнестических, клинических и лабораторных признаков заражения матери.

Позиция тех, кто настаивает на широком использовании прерывания беременности при подтверждении или даже при предположении (так называемые «контакты в анамнезе») заражения матери, не выдерживает серьезной критики, так как любая беременная женщина в любом сроке беременности может подвергнуться воздействию того или иного повреждающего фактора, способного привести к инвалидизации или гибели ее самой или ее нерожденного ребенка.

Следует помнить, что с юридической точки зрения международного права плод признается ребенком и, являясь пациентом, имеет право на получение медицинской помощи, а его мать имеет право на получение информации о состоянии здоровья своего ребенка. Украина еще 27 сентября 1991 года ратифицировала между-

народную Конвенцию прав ребенка, где плод определяется как зачатый, но не рожденный ребенок. В преамбуле этого документа сказано: «Дитина, внаслідок її фізичної і розумової незрілості, потребує спеціальної охорони і піклування, включаючи належний правовий захист як до, так і після народження».

Диагноз внутриутробного заражения плода должен быть выставлен лишь на основании полученных и документированных объективных признаков заражения плода, но не на основании данных заражения матери или подозрений врача. Уместно здесь еще раз привести определение внутриутробного заражения плода: *под внутриутробной инфекцией следует понимать установленный факт внутриутробного проникновения к плоду микроорганизмов, при котором в организме плода произошли характерные для инфекционной болезни патофизиологические изменения, выявляемые пренатально.*

Большинство случаев предполагаемого внутриутробного инфицирования не сопровождается развитием инфекционного заболевания плода. Никогда не следует забывать о жизнях детей, которые стоят за диагнозом.

Для подтверждения высказанной позиции на цветной вклейке приводим несколько фотографий здоровых детей, рожденных матерями, которые в I триместре беременности перенесли (что было подтверждено анамнестическими, клиническими и лабораторными данными) острое заражение краснухой, ЦМВ, токсоплазмой. Семьи отказались от прерывания беременности; у плодов не было выявлено каких-либо ультразвуковых патологических признаков, наличие патологии также не было подтверждено лабораторными данными в результате проведенных инвазивных методов исследования. Следует задуматься над тем, что эти дети остались в живых лишь благодаря настойчивости родителей, вопреки «заботливым» действующим приказам Министерства здравоохранения и советам врачей.

ЛИТЕРАТУРА

Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробной инфекции у новорожденных детей. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГОУ ВУНМИЦ МЗ РФ, 2002.

Articles. Infections. www.TheFetus.net

Brent Laartz. Viral infections and pregnancy. — 2005, www.emedicine.com

Daffos F., Forestier F., Capella-Pavlovsky M. et al. (1988) Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis. — N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 118. — P. 271-275.

Donner C, Liesnard C, Content J. et al. Prenatal diagnosis of 52 pregnancies at risk for congenital cytomegalovirus infection. — Obstet Gynecol. — 1993. — Vol. 82. — P. 481-486.

Hagge WA., Buffone G.J., Hogge J.S. Prenatal diagnosis of cytomegalovirus (CMV) infection: A preliminary report. — Prenatal Diag. — 1993. — Vol. 13. - P. 131-136.

Ho-Terry L., Terry G.M., Londesborough P. Diagnosis of foetal rubella virus infection by polymerase chain reaction. — J. Gen. Virol. — 1990. — Vol. 7.1. — P. 1607-1611.

Infections in pregnancy / Larry C. Gilstrap III., Sebastian Faro. — 2nd ed. — Willey-Liss, 1997.

Jones K.L. Fetal rubella effects. In Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. — Philadelphia: WB Saunders, 1998. — P. 574-575.

Meer K. Mustafa Hussain: Perinatal infections. Management of perinatal infections. — OOTYPEDICON, 2005. www.pediatriconcall.com

Lynch L., Daffos F. Emanuel et al. Prenatal diagnostic of fetal cytomegalovirus infection // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1991. — Vol. 165. — P. 714-718.

Manual of Neonatal Care. — 4th ed. Edited by J.P. Cloherty, A.R. Stark. — Philadelphia-New York: Lippincott-Raven Publishers, 2002.

Monique Bodeus, Corinne Hubinont, Pierre Bernard et al. Prenatal diagnosis of human cytomegalovirus by culture and polymerase chain reaction: 98 pregnancies leading to congenital infection // Prenatal Diag. — 1999. — Vol.4. — P. 314-317.

Muriel Mace, Denis Cointe, Caroline Six et al. Diagnostic value of reverse transcription-PCR of amniotic fluid for prenatal diagnosis of congenital Rubella infection in pregnant women with confirmed primary Rubella infection // J. Clin. Microbiol. — 2004, October. — Vol. 42 (10). — P. 4818-4820.

Pass R.F. Cytomegalovirus infection // Pediatr Rev. — 2002, May. — Vol. 23(5). — P. 163-170.

Sonographische Diagnostik in Gynakologie und Geburtshilfe: Lehrbuch und Atlas; in zwei Banden / Eberhard Merz. — Stuttgart; New York: Thieme. Bd. 2. Geburtshilfe. — 2., neubearb. und erw. Aufl. — 2002. — 576 s.

Stephen F. Thung, William A. Grobman. The cost-effectiveness of routing antenatal screening for maternal herpes simplex virus-1 and -2 antibodies. — Am. J. Obstet. Gynecol. — 2005. — Vol. 192 (2). — P. 483-488.

Tercanli S., Enders G., Holzgreve W. Gynakologe. — 1996. — Vol. 29. — P. 144-163.

Глава 4

Terry G.M., Ho Terry L., Warren R.C. et al. First trimester prenatal diagnosis of congenital rubella: a laboratory investigation // Br. Med. J. — 1986. — Vol. 292. — P. 930-933.

The 11-14-week scan. The diagnosis of fetal abnormalities / K.H. Nicolai-des, Neil J. Sebire, Rosalinde J.M. Snijders. — The Parthenon Publishing Group, 2002. — 136 p.

Twickler DM., Perlman J., Maberry M.C. Congenital cytomegalovirus infection presenting as cerebral ventriculomegaly on antenatal sonography // Am. J. Perinatol. — 1993. — Vol. 10. — P. 404-406.

Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology / Edited by Peter W. Cal-len. — 4th ed. — W.B. Saunders Company, 2000. — 468 p.

ГЛАВА 5

ВРОЖДЕННЫЕ ИНФЕКЦИИ

***В. К. Чайка, Н.Я. Жилка, Н.В. Сурина, Н.А. Фирсова, Б.А. Иотенко,
И.В. Новикова, Н.Н. Шемякина, СМ. Корниенко, В.А. Каверина,
О.Н. Роговая, Ю.А. Батман, Д.А. Бессонов, Н.Г. Михно,
Г. В. Мещеринова, А. И. Соловьев, Р. Г. Бичевская***

5.1. ТОКСОПЛАЗМОЗ

Токсоплазмоз — заболевание, вызываемое простейшими *Toxoplasma gondii* у животных и человека. Бессимптомное носительство *Toxoplasma gondii* широко распространено, тогда как токсоплазмоз, как заболевание, встречается относительно редко.

Частота заражения людей *Toxoplasma gondii* с возрастом увеличивается и зависит от климатических условий, привычек. В центральной Европе количество случаев заражения в детородном возрасте возрастает с 32% у 20-летних, до 48% у 40-летних. Нет значительной разницы в частоте инфицирования женщин и мужчин. По географическим регионам серопозитивных к *Toxoplasma gondii* людей меньше в странах с холодным климатом и значительно выше в странах с тропическим климатом. Например, низкий уровень инфицирования токсоплазмой отмечается на Аляске, тогда как на Таити и Тринидаде он высок.

Примерно 1/3 взрослого населения имеет серопозитивные серологические тесты к *Toxoplasma gondii*, что говорит о перенесенной в прошлом инфекции. Первичное инфицирование *Toxoplasma gondii* в первую очередь представляет опасность для иммуносупрессивных пациентов и для беременных.

По данным мировой статистики, ежегодно примерно у 0,6% женщин репродуктивного возраста выявляется первичная инфекция, и в этом случае возможна ее передача от матери плоду. Инфекция плода приводит к воспалительным повреждениям мозга, сетчатки и хориоидной оболочки глаза, что может быть причиной необратимого неврологического нарушения и повреждения зрения. Диссеминированная инфекция редко становится причиной гибели плода или новорожденного. Около 1-10 на 10 тысяч детей появляются на свет с врожденным токсоплазмозом.

Как предотвратить симптомы и инвалидность в результате врожденного токсоплазмоза? Этот вопрос вызывает противоречивые мнения среди врачей на протяжении последних лет. Центральным объектом дебатов является эффективность пренатального лечения, основанного на риске врожденного токсоплазмоза, а также пренатального и постнатального лечения.

Этиология

Toxoplasma gondii — облигатные внутриклеточные паразиты; встречаются повсеместно. Переносчиком инфекции являются животные. Из домашних животных только кошки могут инфицировать человека. Другие домашние животные (например, собаки, морские свинки и птицы) могут инфицироваться токсоплазмой, однако в их организме возбудитель не проходит инфекционной стадии, и поэтому они не могут инфицировать человека при контакте.

Toxoplasma gondii существуют в трех формах:

- трофозоиты или пролиферативная форма;
- тканевые цисты;
- ооцисты.

В клетках кишечника кошек происходит половое размножение паразита с образованием ооцист. Пик продуцирования ооцист приходится на 5-8 сутки после инфицирования. С фекалиями кошек выделяется более 10 млн ооцист в течение 1—3 дней. Ооцисты токсоплазмы относительно резистентны к неблагоприятным условиям окружающей среды. При благоприятных условиях (достаточной влажности, невысокой температуре) они могут сохраняться в земле в течение года. Ооцисты являются единственно свободной формой токсоплазмы — они содержат зиготы, которые еще не завершили цикл своего развития и поэтому еще не способны инфицировать. После созревания в земле (около недели) ооцисты попадают алиментарным путем в кишечник промежуточных хозяев — различных млекопитающих, в том числе и человека, где под влиянием

протеолитических ферментов активно проникают в эпителиальные клетки слизистой оболочки и начинают быстро размножаться.

Трофозоиты обуславливают острую фазу инфекции, в течение которой поражаются все виды клеток организма млекопитающего после внедрения в организм хозяина.

Следующая форма паразитов называется «брадизоит». Брадизоиты образуют цисты. В тканях паразиты могут существовать в двух формах: цисты и псевдоцисты.

Настоящие цисты — это длительная форма существования паразита.

Тканевые цисты могут содержать 90-3000 организмов. Мозг, скелетная или сердечная мускулатура — наиболее типичные места скопления цист, поддерживающие латентную стадию инфекции.

После высвобождения паразитов из цист наступает фаза паразитемии (может быть как у животных, так и у человека). Паразитемия всегда характеризует острую фазу.

Через зараженную фекалиями котов почву инфицируются грызуны и птицы, которые, в свою очередь, могут реинфицировать котов, и цикл замыкается. Травоядные животные (овцы, козы, свиньи и крупный рогатый скот) могут также инфицироваться через почву, содержащую ооцисты токсоплазм.

Пути инфицирования человека:

1. Через мясо, содержащее цисты токсоплазмы, прошедшее недостаточную кулинарную обработку.
2. Через фекалии котов, содержащие ооцисты токсоплазмы.
3. Трансплацентарно.
4. Гемотрансфузионно (переливание инфицированной крови).
5. При употреблении немытых овощей или загрязненной воды.

Нет доказательств заражения человека человеком, исключая трансплацентарный и гемотрансфузионный пути.

Клинические проявления

Инкубационный период при токсоплазмозе может длиться от нескольких дней до несколько недель. Заболевание часто начинается с появления продромальных явлений — субфебрилитет, общее недомогание, лимфаденопатия (особенно шейных лимфоузлов), миалгии, моноклеарный синдром, головная боль, атипический лимфоцитоз. В дальнейшем появляются симптомы и синдромы, обусловленные вовлечением в процесс того или иного органа. В клинической картине на первый план могут выступать тифоподобные (папулезная сыпь, лихорадка, увеличение печени и селезенки) и

энцефалические (энцефалит, менингоэнцефалит, энцефаломиелит) проявления.

Появление симптомов заболевания отражает первичный процесс или реактивацию хронического. Заболевание, как правило, проявляется на фоне иммунодефицитного состояния. Редко встречается острая молниеносная форма с высокой летальностью, проявляющаяся миокардитом, перикардитом, полимиозитом, пневмонией, энцефалитом, гепатитом. Хориоретинит в острой фазе заболевания встречается редко.

При затихании первичной инфекции паразиты формируют латентные цисты во всем организме. Приблизительно у 1% людей, инфицированных *T.gondii*, латентные цисты сетчатки и хориоидной оболочки глаза часто могут реактивироваться спустя годы после инфекции, приводя к воспалительным повреждениям, способным нарушить зрение.

При описании токсоплазмоза пользуются различными классификациями. В настоящее время наиболее широко применима классификация А.К. Казанцева (1985). В процессе изучения токсоплазмоза он пришел к выводу о неприемлемости органного принципа классификации вследствие одновременного поражения многих органов. Согласно этой классификации выделяют следующие формы: *острую; первично-латентную; первично-хроническую; вторично-хроническую; вторично-латентную.*

Первично-латентный токсоплазмоз — клинический вариант токсоплазмоза, который встречается у 99% инфицированных. Эта форма не имеет определенной четко очерченной клинической картины. Наиболее часто она выявляется иммунологически при обследовании беременных женщин. В манифестную форму первично-латентный токсоплазмоз может переходить лишь при неблагоприятных условиях (иммуносупрессия, ВИЧ-инфекция, стрессы). Приобретенный первично-латентный токсоплазмоз может быть опасным для плода лишь в том случае, если инфицирование матери произошло на фоне беременности или незадолго до наступления беременности.

Первично-хронический токсоплазмоз — следующий по частоте проявления. Для этой формы токсоплазмоза характерны поражения различных органов. Частыми проявлениями первично-хронического токсоплазмоза являются заболевания глаз в виде хориоретинита и увеита, а также поражения ЦНС. Первично-хронический токсоплазмоз представляет опасность для плода во время обострения инфекционного процесса.

Врожденный токсоплазмоз

Примерно у 50% женщин репродуктивного возраста имеет место хроническое бессимптомное носительство. Если заражение токсоплазмозом произошло до беременности, инфицирование плода не происходит, за исключением случаев обострения хронического заболевания у женщин со сниженным иммунитетом.

Риск инфицирования плода повышается в зависимости от срока беременности, в котором произошло первичное заражение.

Установлено, что активная форма токсоплазмоза в первом триместре сопровождается инфицированием плода в 15% , в 25% — во втором триместре, в 60% — в третьем. Инфицирование женщин в первом триместре или накануне приводит к самоабортам, замершей беременности, различным нарушениям нервной системы у плода.

Согласно данным других авторов, риск врожденного токсоплазмоза низкий в ранние сроки беременности и составляет только 6% (3-9%) на 13-й неделе беременности. Далее риск резко повышается, достигая **40% (34-46%)** на **26-й** неделе, **72% (61-80%)** — на **36-й** неделе беременности и 81 % перед родами (рис. 5.1).

Передача паразитов плоду чаще встречается в последнем триместре беременности, что, вероятно, связано с нарушением барьерной функции плаценты в связи с ее старением.

Sab in в 1941 году описал классическую тетраду врожденного токсоплазмоза: хориоретинит, микроцефалия или гидроцефалия, кальцификация головного мозга, клинически очевидные повреждения головного мозга. Однако у инфицированных токсоплазмой детей эта тетрада встречается крайне редко.

Примерно 1/3 новорожденных от матерей, перенесших токсоплазмоз при беременности, инфицированы. У большинства новорожденных с врожденным токсоплазмозом нет симптомов заболевания, и только у 20% симптомы выражены в той мере, чтобы распознать токсоплазмоз.

Как часто из асимптомной формы токсоплазмоза у новорожденных развивается впоследствии заболевание — неизвестно. Тяжелое течение инфекции наблюдается только у **10-20%** всех инфицированных младенцев. Риск развития клинических признаков токсоплазмоза обратно пропорционален сроку беременности, в котором произошло инфицирование матери, и составляет 61% (37-83%) на 13-й неделе беременности, **25% (19-31%)** — на 26-й неделе беременности и **9% (44-16%)** — на **36-й** неделе беременности (рис. 5.2).

Глава 5

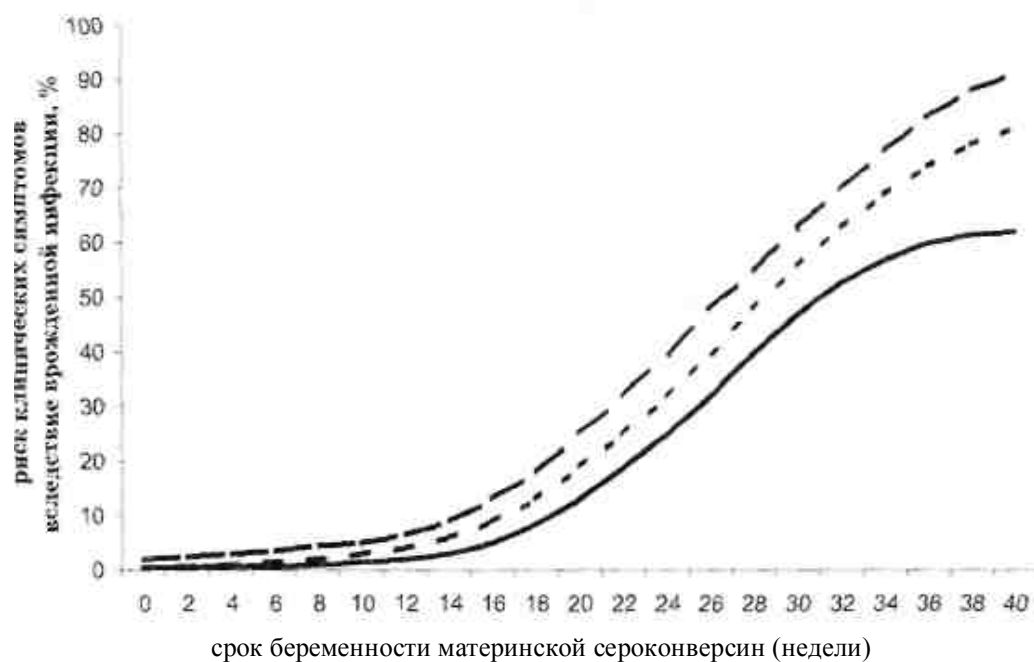


Рис. 5.1. Риск врожденной инфекции в зависимости от срока беременности, в который происходит сероконверсин. Линии представляют 90% доверительного интервала

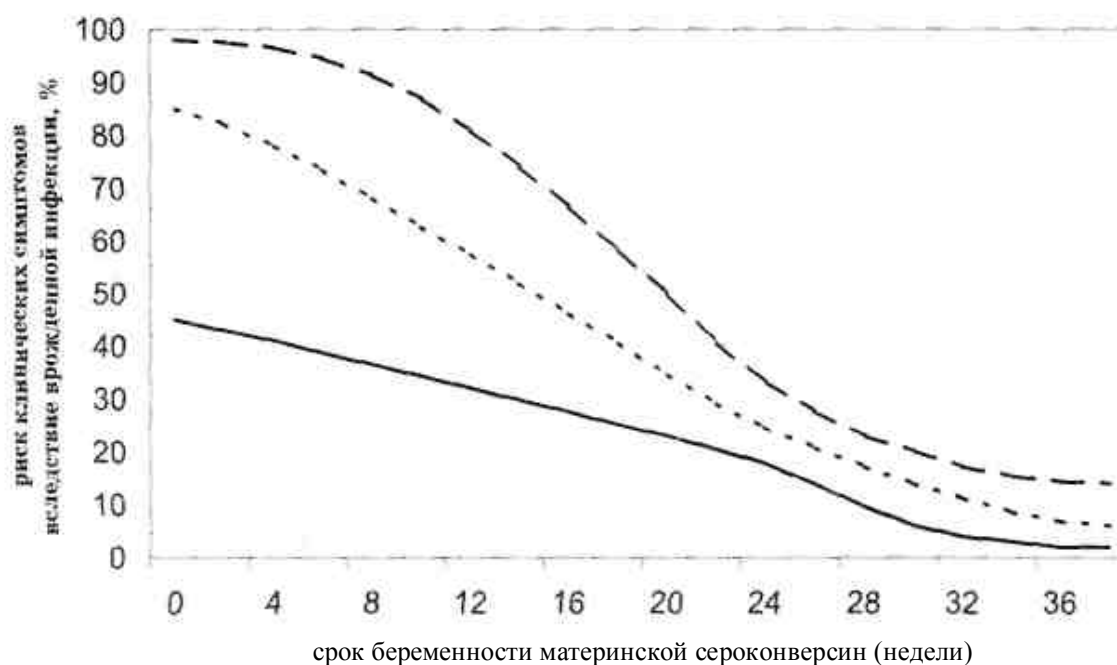


Рис. 5.2. Риск развития клинических признаков (не обязательно симптоматических) до 3-х лет в результате врожденной инфекции в зависимости от срока беременности, в который произошла материнская сероконверсин. Линии представляют 90% доверительного интервала

Врожденный токсоплазмоз может проявляться как в неонаталь-ный период (табл. 5.1), так и в первые несколько месяцев жизни.

Значительное количество новорожденных с субклинической формой, но внешне вполне нормальных, к первому году жизни могут иметь выраженные признаки заболевания. Эти поздние проявления включают ретинохорионит, неврологические расстройства, приводящие к обмороку, кровоизлияниям в мозг, задержке умственного развития.

Таблица 5.1. Проявления врожденного токсоплазмоза

Признаки	%
Спленомегалия	90
Желтуха	80
Лихорадка	77
Анемия	77
Гепатомегалия	77
Аденопатия	68
Пневмония	40
Сыпь	25

Диагностика токсоплазменной инфекции у матери

Диагноз токсоплазмоза может быть установлен путем:

- изоляции *Toxoplasma gondii*;
- гистологической идентификации простейших в ткани;
- серологического выявления антитоксоплазменных антител.

Так как первичная токсоплазменная инфекция обычно является бессимптомной, инфицированные женщины могут быть выявлены только с помощью серологических тестов.

Преимущественным методом диагностики токсоплазменной инфекции сегодня является серологический тест на антитела к токсоплазме. Наиболее распространенным считается серологический

тест Сабин-Фельдмана (СТФ), реакция комплементсвязывающих антител (РСК), реакция непрямой иммунофлюоресценции (РИФ), реакции агглютинации (РА) и непрямой гемагглютинации (НАТ, ИНА).

Определение IgG и IgM-А-антител возможно с помощью РИФ-теста и различными ELISA тестами. Дополнительными тест-методами при положительном IgM являются: агглютининовый тест (ISAGA), тест на антитела IgA, Avidity-тест и иммуноблот. Во многих странах Европы, в том числе и в Украине, рекомендуется проведение тестирования беременной женщины при ее первом посещении врача.

Серологическое обследование для выявления перенесенной в прошлом инфекции включает в себя обнаружение специфических IgG антител. Положительный результат IgG говорит о том, что женщина перенесла инфекцию до беременности. Женщина с IgG к *Toxoplasma gondii* защищена против инфекции в течение беременности, и ее ребенок не подвергается риску родиться с врожденным токсоплазмозом (за исключением пациенток с иммунодефицитным состоянием).

Отсутствие антител предполагает возможность острого инфицирования во время беременности, поэтому такой женщине следует предпринять профилактические меры. Женщины с отрицательными результатами тестируются повторно (с интервалом) на протяжении всей беременности и один раз после родов. Во Франции и Швейцарии беременные женщины тестируются повторно ежемесячно, в Австрии, Германии и Италии — три раза в месяц. Серо-конверсия (смена отрицательных на положительные антитела к токсоплазме IgG и/или IgM) указывает на инфицирование во время беременности.

Специфические IgM в отсутствие IgG указывают на инфицирование в течение последних 2-х недель, но требуют подтверждения, так как довольно часто наблюдаются ложноположительные результаты.

Бывают случаи, когда даже при повторном обследовании обнаруживаются только IgM, но не IgG-антитела. Если положительные IgM-антитела определяются только одним методом, то речь идет о неспецифической реакции с антиядерными антителами или с тест-реактантами. Если при повторном исследовании позитивные IgM-антитела определяются разными методами (EIA, ISAGA), то речь идет об острой инфекции, и необходима профилактическая терапия.

Если в сыворотке крови не определяется IgM, а IgG в низких или средних титрах, то инфекционный процесс — хронический. Повторное тестирование пациенток с отрицательным IgM и с подозрительными симптомами на токсоплазмоз должно быть проведено с целью исключения острого токсоплазмоза через три недели.

Если специфические IgM и IgG являются положительными, необходимо дальнейшее тестирование на высокий или возрастающий риск IgG, низкий аффинитет IgG, антитела IgA или комбинация перечисленных тестов.

Диагностика врожденного токсоплазмоза

Пренатальная диагностика проводится у женщин с подозрением или установленной токсоплазменной инфекцией.

Одним из простых, доступных и неинвазивных методов является УЗИ-диагностика, которую рекомендуют проводить с момента установления диагноза у матери и до родов каждые две недели. Специфическим сонографическим параметром для токсоплазмоза является гидроцефалия, которая в форме проявления похожа на акведуктостеноз. Типичные внутримозговые кальцификаты, как правило, определяются постнатально при компьютерной томографии. Их наличие можно только предположить при УЗИ. В некоторых случаях эта инфекция может проявляться неиммунологической водянкой плода, которая генерализуется в форму гидроторакса. Причины развития гидроторакса — в поражении печени и лимфатических узлов. Очень редко диагностируются кальцификаты в печени плода, в плаценте. В 1984 году была описана возможность пренатальной диагностики с помощью кордоцентеза (Daffos). Пренатальная диагностика тогда базировалась на определении специфических IgM-антител в крови плода, на характерных изменениях некоторых лабораторных параметров в сыворотке крови плода, а также на выявлении возбудителя в крови плода и околоплодных водах путем выращивания клеточной культуры и с помощью прививок.

В противоположность пренатальной краснухе, при фетальной токсоплазменной инфекции только в 40% случаев определяются специфические IgM-антитела в крови плода, так что негативное содержание IgM-антител не исключает фетальную инфекцию. У живорожденных детей с токсоплазменной инфекцией в 30% случаев с помощью существующих методов IgM-антитела не определялись.

Этот феномен объясняется тем, что при пренатальном токсоплазмозе возникает защитная реакция иммунной системы. Для обнаружения IgM, IgA-антител в крови плода и ребенка применяются такие же серологические методы, как и для определения постнатального приобретенного токсоплазмоза. Учитывая, что сам по себе тест на IgM-антитела может давать ложнонегативные результаты, Daffos и Forestier на основе клинических исследований разработали протокол для работы с токсоплазменной инфекцией во время беременности, в котором было охвачено многообразие клинико-химических и сонографических параметров.

К клинико-химическим параметрам, которые обнаруживаются в крови плода, относятся: эозинофилия, тромбоцитопения, повышение общего числа IgM или повышение глутаминтрансаминазы и лактатдегидрогеназы, как показателей проявления фетального гепатита. В своих ранних исследованиях Daffos и соавторы с помощью пренатальной диагностики могли определить один из таких параметров у 18 из 20 плодов с внутриутробным инфицированием. В комбинации с сонографией и ранее упомянутыми параметрами могут быть получены такие же точные ответы, как и при рентген-диагностике. Таким образом, Daffos и соавторы установили пренатальную инфекцию в 39 случаях из 42 (92%).

Более надежным способом, чем определение специфических IgM-антител при фетальной токсоплазменной инфекции, является обнаружение токсоплазмы в фетальной крови и в околоплодных водах. Во всех публикуемых работах утверждается, что токсоплазменная диагностика фетальной крови только на основе определения IgM-антител является ненадежной. Однако в настоящее время при токсоплазменной инфекции многие авторы рекомендуют проводить не кордоцентез, как ранее, а амниоцентез околоплодных вод.

Стратегия пренатальной диагностики существенно изменилась при появившейся возможности определения возбудителя в крови и околоплодных водах с помощью ПЦР. Результаты исследований показали, что использование ПЦР для выявления токсоплазмы в крови является таким же надежным, как изоляция возбудителя в опытах с животными. С помощью данного метода можно установить диагноз пренатального токсоплазмоза в течение одного дня. Метод является более надежным и может проводиться в наиболее ранние сроки беременности. Исходя из опыта крупных центров, можно сказать, что перед тем, как решиться на проведение пренатальной диагностики, необходимо знать о ее последствиях и риске осложнений адекватной терапии.

Диагностика у новорожденных

У новорожденных с выраженными поражениями предположительный диагноз может быть поставлен на основании клинических данных. При выделении паразита из ткани плаценты диагноз врожденной инфекции становится весьма вероятным, но отрицательные результаты исследования не исключают этого диагноза. Выделение *T.gondii* из крови новорожденного имеет диагностическое значение, но, как и при культивировании ткани плаценты, отрицательные результаты могут быть получены при наличии врожденной инфекции, особенно если проводилось пренатальное лечение.

Серологическое обследование ребенка осложняется при наличии у него пассивно приобретенного материнского иммуноглобулина IgG. Титр материнских антител, выявленных в крови младенца после родов, прогрессивно снижается. Если не считать случаев обнаружения чрезвычайно высоких титров, то материнские антитела обычно исчезают из крови ребенка к 10-месячному возрасту. Сохранение специфических IgG к токсоплазме на протяжении более 10 месяцев указывает на врожденную инфекцию.

Наличие специфических IgM-антител свидетельствует о врожденной инфекции, но лишь у 1/3 новорожденных с врожденной инфекцией вырабатываются IgM-антитела в выявляемых уровнях. У IgG-позитивного и в тоже время IgM-негативного младенца можно исключить врожденную инфекцию, если при ретроспективном исследовании сывороток матери, взятых при первичном обращении и после родов, не обнаружены IgM-специфические антитела.

Лечение беременных

Лечение начинают сразу после подтверждения острой инфекции. При этом снижается, но не устраняется полностью риск врожденного токсоплазмоза и различных поражений плода. При лечении токсоплазмоза риск развития осложнений составляет 3-5%. В ранние сроки беременности (до 15 недель) при необходимости проводится лечение в течение 4-х недель спирамицином, а с 16-й недели — комбинацией пириметамина и сульфаниламида. Несмотря на то, что схемы и дозировки лечения в литературе различны, доказана необходимость и действенность терапии. При адекватной и ранней терапии число врожденной инфекции и тяжелых осложнений снижается на 50%.

Спирамицин (ровамицин) — макролид, полученный из *Streptomyces ambofaciens* с антибактериальной активностью, близкой к эритромицину. Спирамицин в высоких концентрациях обнаруживается в плаценте, откуда в основном и осуществляет свою деятельность. Он практически не проникает через плаценту, ослабляет паразитемию в организме беременной и предотвращает проникновение токсоплазмы в плаценту, что и приводит к снижению врожденного инфицирования. Не выявлено его тератогенного действия ни на животных, ни на человека. Спирамицин обычно назначают в суточной дозе 9 млн. ЕД.

Пириметамин оказывает тератогенное действие (при изучении его действия на животных), поэтому препарат противопоказан при беременности в первом триместре, а сульфаниламид может назначаться без пириметамина. Пириметамин применяется в дозе 50 мг/сут, сульфадимезин — 3 г/сут. С помощью комбинированной терапии одновременно происходит и лечение плода; кроме того, одновременно рекомендуется профилактическое использование фолиевой кислоты, чтобы предупредить побочные действия на гемopoэтическую систему. На сегодняшний день побочные действия, которые могут привести к прерыванию курса лечения, встречаются очень редко. Если появляется аллергия на сульфаниламид, то рекомендуется его замена на спирамицин, что и практикуется в некоторых странах в конце курса лечения.

Прерывание беременности во втором или первом триместре производится только по настоянию пациентки при подтверждении диагноза острого токсоплазмоза.

Лечение новорожденных проводится теми же препаратами, что и беременной женщины: пириметамином, сульфадимезином, спирамицином. Во Франции инфицированным детям назначается лечение пириметамином (3 мг/кг — 3 дня) и сульфадимезином (75 мг/кг/день в течение трех недель) с последующим назначением спирамицина (0,375 млн ЕД/кг/день) в течение 5 недель, затем пириметамин (6 мг/кг/10 дней) с фолиевой кислотой. Продолжительность лечения различна. В некоторых центрах лечение назначается до двух лет жизни. Проводится оно под постоянным контролем анализов крови и мочи.

Профилактика

По данным ученых Франции и Австрии, применение мер профилактики и пренатальной терапии приводит к снижению числа инфицированных детей с тяжелыми формами заболевания. Даже

если риск врожденной токсоплазменной инфекции при своевременном медикаментозном лечении не достигнет уровня 0, риск заболевания детей значительно снижается. В этом случае можно избежать прерывания беременности при постановке диагноза острого токсоплазмоза.

Кроме того, существует возможность пренатальной диагностики, которая позволяет снизить риск инфицирования плода.

Нет единого алгоритма обследования женщин на токсоплазмоз во время беременности. Идеальным считается определение состояния специфического иммунного статуса женщины до наступления беременности, чтобы в дальнейшем можно было определить разницу между острой и текущей токсоплазменной инфекцией (схема 5.1).

Отсутствие антител предполагает возможность острого инфицирования во время беременности, поэтому такой женщине следует предпринять профилактические меры: не контактировать с кошками, подвергать полной кулинарной обработке мясо и мясopодукты, избегать посещений тех мест, где можно встретиться с инфекцией. Таким образом, серонегативные пациентки должны быть информированы о профилактике этого заболевания.

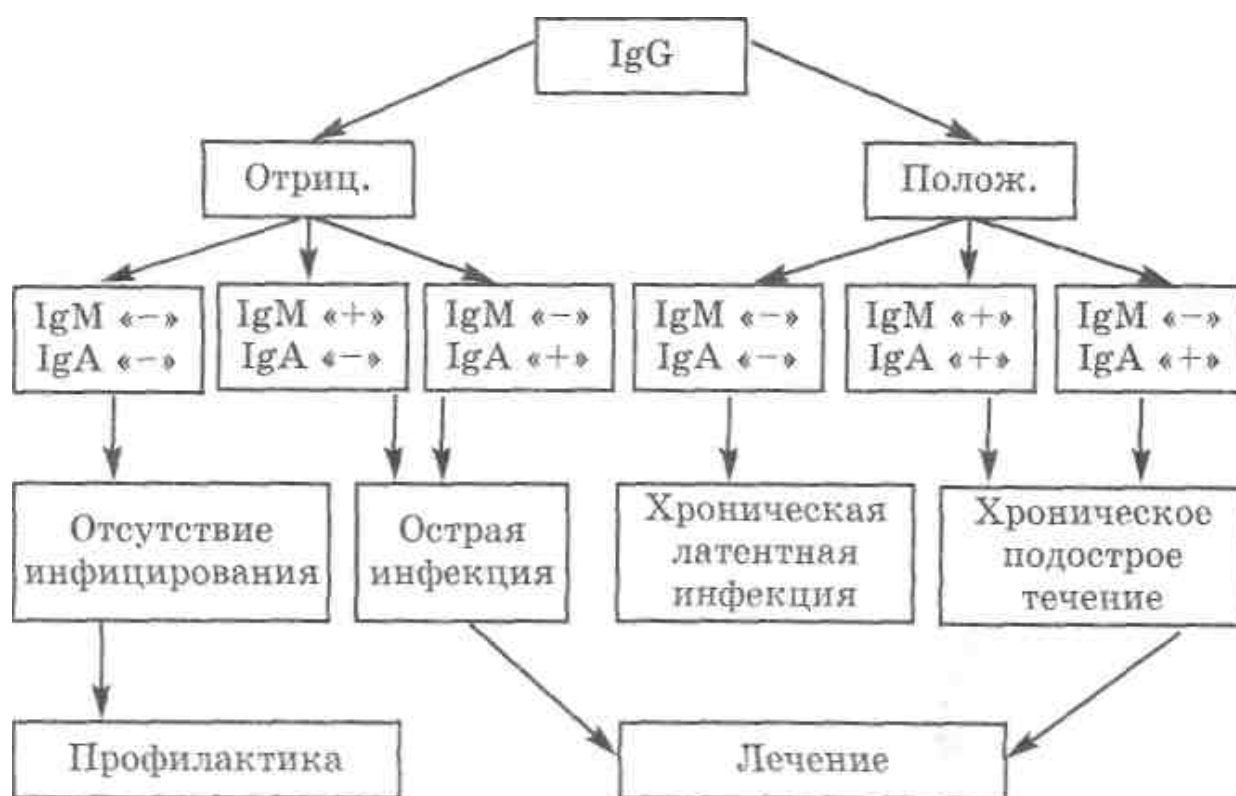


Схема 5.1. Алгоритм обследования беременных на токсоплазмоз

В последнее время речь идет о профилактической вакцинации серонегативных к токсоплазме женщин до беременности. С этой целью можно использовать иммуноглобулин человеческий против *Toxoplasma gondii* — по 1,5 мл внутримышечно 1 раз в три дня, на курс — 7 инъекций с последующим обследованием женщины на наличие специфических антител. При необходимости курс лечения можно повторить.

Выводы

1. *Toxoplasma gondii* встречается во всем мире и является одной из самых распространенных паразитарных инфекций человека.

2. Человек заражается тканевыми цистами при употреблении полусырого мяса или ооцистами при употреблении немытых овощей или зараженной воды, или непосредственно от кошек.

3. Целью пренатального скрининга является раннее выявление и лечение матери с целью снижения риска развития неврологических нарушений и повреждения зрения у ребенка в результате врожденного токсоплазмоза.

4. Инфицирование плода возможно только при наличии фазы паразитемии, что имеет место при первичном инфицировании матери или при рецидиве заболевания (редко).

5. Частота токсоплазмоза у беременных, по данным авторов, — **6 на 1000.**

6. Первичная токсоплазменная инфекция протекает, как правило, бессимптомно, поэтому инфицированные женщины могут быть выявлены с помощью серологических методов.

7. Лечение токсоплазменной инфекции у беременных проводится с целью снижения трансмиссии инфекции плоду специфическими препаратами.

8. **Лечение токсоплазменной инфекции в латентной стадии не проводится.**

9. Целью неонатального скрининга является идентифицирование новорожденных с врожденным токсоплазмозом для проведения лечения и клинического наблюдения.

10. Диагностика врожденного токсоплазмоза базируется на обнаружении паразитов *Toxoplasma gondii* в крови человека, в фетальной крови при кордоцентезе, в амниотической жидкости, при наличии IgM в крови плода.

5.2. КРАСНУХА

Краснуха — повсеместно распространенная инфекция. До наступления эры широкого применения вакцины являлась эндемическим заболеванием с сезонным пиком в период поздней зимы и ранней весны, а эпидемии происходили нерегулярно, с интервалом 5-7 лет. Инфекция не характерна для детей дошкольного возраста. Вспышки наблюдаются у школьников старших классов, подростков и взрослых, живущих в закрытых кварталах. Женщины репродуктивного возраста часто инфицируются от детей дома или в детских садах и школах. При естественном инфицировании развивается длительный иммунитет к краснухе.

Сероэпидемиологические исследования, проводившиеся в странах с умеренным климатом до введения вакцинации, показали, что процент людей, имеющих антитела к краснухе, повышается с возрастом: эти антитела выявляются у 50% детей в возрасте 9-11 лет.

Примерно 5% женщин детородного возраста в странах Запада являются серонегативными, в восточных странах это число составляет 10%. Эти женщины подвержены инфицированию краснухой во время беременности. При беременности краснуха опасна с точки зрения риска развития краснухоэмбриопатии, поэтому важно определить инфицирование в этот период и установить возможные последствия для плода.

Этиология

Возбудителем краснухи является рубелла-вирус — маленький РНК-вирус, у которого существует только один серотип, поражающий только человека. Вирус попадает в организм воздушно-капельным путем при прямом контакте. Заражение, как правило, происходит в школьном возрасте.

Инкубационный период — 14-16 дней. Вирус проникает через носоглотку в шейные лимфоузлы. Оттуда на 8-9-й день происходит распространение вируса по всему организму. Длительность ви-ремии — 5 дней. Инфицированные индивидуумы распространяют инфекцию в период от 7 дней до и двух недель после появления сыпи. Экскреция вируса может продолжаться более долгий период, особенно в моче. У новорожденных с врожденной инфекцией вирус проявляется во всех выделениях организма и является важным источником болезни в течение года и более после рождения.

Клиническая картина

У детей инфекция краснухи обычно является бессимптомной или проявляется незначительными симптомами, сопровождающимися непродолжительными высыпаниями, на которые часто не обращают внимания. У взрослых инфекция обычно протекает в легкой форме. Характерными симптомами краснухи у взрослых являются наличие сыпи, лимфаденопатия и артропатии. Продромальный период составляет от 1 до 5 дней, проявляется невысокой температурой, головной болью, общим недомоганием, конъюнктивитом и предшествует появлению сыпи.

Лимфаденопатия имеет генерализованный характер; чаще всего поражаются подзатылочные, заушные и задние шейные лимфатические узлы. Увеличенные лимфатические узлы могут возникать за неделю до появления сыпи и сохраняться в течение 12-14 дней, после чего они исчезают.

Во многих случаях сыпь бывает кратковременной и исчезает через 3 дня. Сыпь имеет вид диффузных макулопапулярных высыпаний и локализуется в области головы и шеи, затем распространяется на нижние участки тела. Зуд не характерен.

Артрит (или артралгия) обычно проявляется скованностью суставов и наблюдается у 70% взрослых женщин. Похожее состояние наблюдается обычно после вакцинации против краснухи.

К другим редким осложнениям краснухи относятся энцефалит и тромбоцитопения.

Клиническая картина краснухи у беременных женщин не отличается от таковой у других взрослых.

Важно иметь в виду, что сходную клиническую картину дают неинфекционные заболевания (такие, как аллергическая сыпь) и инфекционные (человеческий парвовирус В19, энтеровирусы, особенно ЕСНО и Коксаки, арбовирусы и корь).

Врожденная краснухэмбриопатия

Первичное инфицирование вирусом краснухи во время беременности приводит к инфицированию плаценты и плода.

В результате материнской виремии происходит инфицирование плаценты. Инфицирование плаценты также может произойти при восхождении инфекции через шейку матки. В результате возникают некротизация участков хориона и повреждения эндотелиальных клеток, что приводит к образованию вирус-инфицированных эмболов в различных органах. Репликация вируса продолжается

при отсутствии воспалительного ответа вследствие недостаточности функционирования иммунной системы плода. Кроме того, замедляется деление клеток из-за супрессии митоза клеток, что приводит к нарушению развития многих органов, включая сердце, роговицу глаза и внутреннее ухо. Дополнительное повреждение печени и миокарда могут произойти при кровоизлиянии вследствие повреждения эндотелиальных клеток. Персистенция вирусной инфекции является результатом нарушенного иммунного ответа.

Риск вертикальной трансмиссии вируса плоду зависит от периода беременности, в который инфицируется мать (табл. 5.2).

Если инфицирование происходит в первые 12 недель беременности, инфицирование плода составляет 80%, на 13-14-й неделе — 67% с постепенным снижением до 25% при инфицировании на 26-й неделе беременности. У инфицированных детей дефекты, связанные с краснухой, наблюдаются в 100% при инфицировании в первые 11 недель беременности, 50% — на 11-12-й неделе, 35% — при инфицировании на 13-16-й неделе беременности. Если инфицирование матери происходит после 16 недели, риск для плода является незначительным с редкими случаями появления глухоты. Наиболее частыми пороками являются глухота, катаракта, пороки сердца и церебральный паралич. Проявление диабета в раннем возрасте также может быть связано с внутриматочной инфекцией краснухи.

Классическая триада дефектов, связанная с врожденной краснухой, включает катаракту, пороки сердца, нейросенсорную глухоту. Однако описаны многие другие дефекты при врожденной краснухоэмбриопатии.

Клинические проявления врожденного синдрома краснухи подразделяются на три группы.

Первая группа — транзиторные. Они проявляются в первые несколько недель жизни, не повторяются и не связаны с продолжительными последствиями. Примером являются: малый вес при рождении, повреждения костей, тромбоцитопеническая пурпура (новорожденный «булочка с черникой»), гепатоспленомегалия, генерализованная лимфаденопатия и менингоэнцефалит.

Вторая группа — постоянные пороки развития в результате воздействия вируса на органогенез. Они могут проявляться позднее — в подростковом или взрослом периоде. Примером таких дефектов являются: сенсороневральная глухота (наиболее частое проявление врожденного синдрома краснухи (ВСК)), повреждения глаз (катаракта, врожденная глаукома, тяжелый страбизм и мик-рофтальмия), врожденные пороки сердца (особенно персистенция

Таблица 5.2. Риск трансмиссии краснухи от матери ребенку, связанный с повреждением плода

Первый триместр	Риск	Комментарий
Симптоматическая краснуха	80%	Один врожденный дефект или более
Бессимптомная краснуха	Не определен, менее 80%	Обычно повреждения сердца или глаз
После первого триместра		
13-16-я неделя	17%	Повреждение плода менее выражено Часты ретинопатия и проблемы обучения
17-20 неделя	6%	
> 20 недель	2%	
Краснуха до зачатия		
Начало сыпи перед ПМЦ	Нет риска	Появление сыпи связано с иммунитетом матери, который защищает плод
Начало сыпи до 11-го дня после ПМЦ	Нет риска	
Начало сыпи после 12-го дня после ПМЦ	Частое повреждение плода	Есть возможность персистенции вирусной инфекции в генитальном тракте с последующим инфицированием плода
Материнская инфекция в первом триместре	8% Риск, возможно, выше при симптомной реинфекции	Инфекция матери с иммунным ответом в результате перенесенной инфекции или вакцинации

Примечание. ПМЦ — первый день последнего менструального цикла.

Боталового протока, дефект межжелудочковой перегородки, периферический пульмональный стеноз) и нарушения центральной нервной системы (умственная отсталость и микроцефалия).

К *третьей группе* относятся поздние пороки, включая глухоту, инсулин-зависимый сахарный диабет, умственную отсталость, «заболевание позднего начала», проявляющееся сыпью, пневмонией,

диареей и нарушением развития. Позднее заболевание связано с формированием иммунных комплексов, находящихся в разных органах, появляющихся спустя несколько лет после рождения.

Диагностика у беременной женщины

Лабораторная диагностика является решающей для беременных женщин с заболеванием, сопровождающимся сыпью, или имевшим контакт с болеющими краснухой, а также для новорожденных, матери которых переболели краснухой во время беременности. Основой подтверждения клинического диагноза краснухи служат лабораторные тесты, так как некоторые заболевания, сопровождаемые сыпью, могут напоминать краснуху.

Основным методом диагностики краснухи у взрослых и детей является определение специфических антител в сыворотке крови.

Существует ряд методик выявления антител против вируса краснухи, которые позволяют проводить количественную оценку уровней антител и тем самым использовать для диагностики инфекции при нарастании титров антител. К методикам, чаще всего применяющимся для скрининга антител при краснухе, относятся радиальный гемолиз (РГ), иммуноферментный анализ (ИФА) и латекс-агглютинация (ЛА). Для выявления нарастания титров антител часто применяют реакцию торможения гемагглютинации (РТГА) и ИФА. Наиболее часто используется ферментный иммуно-сорбентный анализ (ELISA) с обнаружением антител IgM и IgG класса.

Спустя 3-6 дней после появления экзантем в материнской крови могут определяться специфические IgG и IgM-антитела, поэтому при клиническом подозрении на краснуху должна проводиться серологическая диагностика посредством определения специфических антител. Первыми определяются IgM-антитела. Их количество увеличивается к 12-14 дню после инфицирования, пик приходится на первую неделю после исчезновения сыпи, затем уровень падает и через 30 дней после инфицирования не обнаруживается. Нередко IgM-антитела могут персистировать в течение года и даже больше. Почти одновременно в материнской крови наряду с IgM-антителами появляются и IgG-антитела.

Серологическая диагностика краснухи может быть проведена путем обнаружения значительного подъема титров антител IgG

(более чем в 4 раза) или выявления специфических IgM-антител к вирусу краснухи (табл. 5.3).

Говорить о наличии иммунитета к краснухе можно, если установлен диагностический титр IgG и в недавнем времени не было контакта с инфицированными. Если IgG не определяются, то в этом случае специфический иммунитет отсутствует и рекомендуется повторное обследование через 3 недели после контакта или через неделю после появления сыпи.

Необходима осторожность в интерпретации результатов, так как положительные IgM результаты нередки во время беременности. Необходимо дальнейшее проведение тестов для подтверждения полученного положительного результата. Важно отметить, что антитела IgM могут персистировать в течение 10 месяцев и дольше после проявления первичной инфекции или в течение месяцев и лет после вакцинации.

Таблица 5.3. Серология у беременных женщин

Результат теста IgG/IgM	Интерпретация	Консультирование	Дальнейшие действия
«-» «—»	Нет краснухи, но полная восприимчивость	Информирование о восприимчивости к краснухе	Повторить через 3 недели после контакта или через 1 неделю после высыпания. Рекомендуется вакцинация после беременности
«+ ^a » «-»	Первичная инфекция	Высокий риск для ребенка	
«+ ^a » «+»	Первичная или вторичная инфекция	Первичная — высокий риск. Вторичная — низкий риск	Тест аффинитета на IgG
«—» «+»	Иммунитет	Успокоить мать	

Примечание. ^a — неспецифические низко-положительные результаты IgM при ELISA часто среди беременных женщин и не связаны с активной инфекцией.

Более совершенным, нежели ELISA, является тест мочи (avidity test) по обнаружению антител IgG. У беременных с положительным тестом IgM проведение avidity test помогает отличить первичную от вторичной (реинфекции) инфекции, что позволяет определить риск трансмиссии вируса плоду. Принцип теста состоит в повышающемся аффинитете антител IgG к специфическому антигену с увеличением времени после инфицирования. То есть аффинитет антител IgG, продуцируемых во время первичной инфекции, ниже, чем при реинфекции. При первичной инфекции индекс аффинитета антител IgG менее 30%, а при реинфекции — более 70% .

Пrenатальная диагностика краснухи

Плод не всегда инфицируется и пренатальная диагностика может быть полезной в определенных случаях — например, при проявлении материнской инфекции после первого триместра, в случаях возможной реинфекции, а также при сомнении в материнском диагнозе. Пренатальная диагностика имеет значение для решения вопроса о том, произошло ли инфицирование плода.

С повышением уровня знаний, а также с совершенствованием технических возможностей в области ультразвукового исследования, могут быть легко обнаружены пороки развития плода, характерные для краснухоэмбриопатии, а именно: задержка внутриутробного развития, микроцефалия, пороки сердца. Типичные пороки сердца, которые могут быть обнаружены сонографически при краснухоэмбриопатии: дефект межжелудочковой перегородки, тетрада Фалло. В настоящее время существует мнение, что со-нография эффективна только при обнаружении дефектов органов, но не исключает краснухоэмбриопатию. До настоящего времени нет сообщений о первичной диагностике краснухи только с помощью УЗИ.

Достоверные результаты могут быть получены при определении возбудителя в околоплодных водах и/или в крови плода и путем определения IgM-антител. Для выделения возбудителя требуется применение чувствительных и быстрых диагностических тестов, таких как ПЦР. Кровь плода исследуется на краснуху при помощи серологических тестов на специфический IgM. Необходимо помнить, что до 23-й недели беременности встречаются ложноотрицательные результаты, так как иммунный ответ плода в этот период невозможен.

Диагностика у новорожденного

Специфические антитела IgM могут быть обнаружены в 100% детей с врожденной инфекцией до трех месяцев жизни, в 90% — на 3-6 месяце, 50% — на 6-12 месяце (табл. 5.4). Обнаружение IgG низкого аффинитета у детей может помочь в диагностике вплоть до 3-х лет жизни, так как аффинитет созревает более медленно при врожденной краснухе, нежели в случаях постнатальной инфекции.

Для подтверждения диагноза у детей может быть проведена изоляция вируса. Вирус краснухи является привередливым, медленно растущим, поэтому положительные результаты тестов возможны после **10-11** дней. Для обнаружения РНК-вируса используется ПЦР. Вирус краснухи легко обнаруживается в материалах из носовой, ротовой полостей, крови, мочи и спинномозговой жидкости. Изоляция вируса может помочь для определения продолжительности экскреции вируса, которая составляет месяцы у инфицированных новорожденных, представляющих риск заражения для других индивидуумов. Моча является наиболее подходящим материалом для определения персистенции экскреции вируса.

Таблица 5.4. Постнатальная серологическая диагностика краснухи

Возраст ребенка	Результат теста	Интерпретация
0-3 мес.	IgM+	Внутриутробная инфекция
3-12 мес.	IgM+ IgG+	Возможна внутриутробная инфекция, хотя в слоях низкого социально-экономического статуса с широко распространенной ранней инфекцией имеет место редко встречающаяся ранняя постнатальная инфекция в первый год жизни
6 мес. и более	IgM- IgG+	Присутствие специфических антител IgG после исчезновения материнских антител указывает на внутриутробную инфекцию

Вирус может быть легко выделен у новорожденных с врожденным синдромом краснухи. К третьему месяцу жизни пропорция детей, выделяющих вирус, снижается до 50-60%. При тяжелом заболевании, особенно в первые несколько недель жизни, вирус выделяется в больших концентрациях, что составляет повышенный риск инфицирования для восприимчивых индивидуумов.

К дополнительным диагностическим тестам на наличие врожденного синдрома краснухи относятся радиологическое исследование длинных костей и гематологические показатели. Типичные остеопоротические повреждения наблюдаются в метафизальных частях длинных костей у 1/5 части детей. При гематологических тестах наблюдается тромбоцитопения у детей с высыпаниями в виде пурпурных пятен; количество тромбоцитов колеблется от 3-х до **100** x 10⁹/л.

Профилактика инфицирования плода

Всем женщинам репродуктивного возраста должны быть проведены серологические тесты на обнаружение антител к вирусу краснухи, как часть рутинного общемедицинского гинекологического обследования, а также по вопросам планирования семьи. Если женщина сероотрицательная, ей должна быть назначена вакцинация с предварительным проведением теста на беременность. Женщинам репродуктивного возраста рекомендуется применение адекватной контрацепции в течение трех месяцев после вакцинации.

Однако иногда беременным женщинам назначается иммунизация или женщины беременеют в течение трех месяцев после вакцинации. Дальнейшее наблюдение (Национальная программа наблюдения врожденной краснухи Великобритании с **1980** по **1995** г.) таких случаев показало, что из 123 новорожденных ни у одного не были обнаружены врожденные пороки, связанные с врожденной инфекцией краснухи.

Первичная инфекция в первые 16 недель беременности — показание для прерывания беременности. По истечении этого периода риск врожденных дефектов быстро снижается, и у таких пациентов более целесообразно сохранять беременность. Если беременная женщина настаивает на пролонгировании беременности, то в этом случае целесообразно введение нормального человеческого иммуноглобулина или иммуноглобулина, содержащего антитела против краснухи. Нормальный человеческий иммуноглобулин может снизить частоту симптомов, но не исключает риск развития субклинической инфекции, а если имела место виремия, то результатом

может быть инфицирование плода. Однако не исключено, что такие младенцы могут быть поражены в менее тяжелой степени.

Элиминация краснухи и врожденного синдрома краснухи во многих западных странах является прежде всего результатом применения эффективной вакцины. Вакцинация хорошо переносится, а иммунный ответ наблюдается у 95% вакцинированных. Вакцинированные выделяют вирус, но трансмиссия восприимчивым индивидуумам не наблюдается.

Применяется живая атenuированная вакцина, которая противопоказана людям с тяжелой иммуносупрессией и во время беременности. Вакцина краснухи, являясь живой атenuированной вакциной, может безопасно назначаться одновременно с другими вакцинами. В развитых странах вакцина краснухи обычно вводится с вакцинами кори и паротита — тройная MMR-вакцина. Однако, если вакцина краснухи не назначается одновременно, она не должна проводиться сразу после или перед другими вакцинами. Во избежание снижения эффективности других вакцин рекомендуется период выжидания от 2-х недель до 1 месяца. Назначение иммуноглобулина может также влиять на активность вакцины краснухи, поэтому рекомендуется трехмесячный период выжидания после назначения любых иммуноглобулинов перед вакцинацией с целью полного избежания влияния потенциальных антител.

Предоставляются две стратегии вакцинации. Целью *универсальной иммунизации* в детстве является предотвращение циркуляции и трансмиссии вируса краснухи среди детей дошкольного возраста. Это поможет уменьшить резервуар вируса и снизить риск заражения всех беременных женщин. Для осуществления необходим высокий процент вакцинации (не < 85%) среди дошкольников.

Целью селективной вакцинации является защита популяции риска, важной частью которого являются девочки препубертатного возраста. Эта тактика наиболее применима для стран, в которых высокий процент вакцинации среди дошкольников не может быть достигнут. В этом случае продолжается циркуляция дикого типа вируса краснухи.

Главным противопоказанием для вакцинации является беременность. Нередко возникает вопрос о случайном назначении вакцины на ранних стадиях беременности. Исследования эмбрионов после прерывания беременности показывают, что вирус вакцины краснухи все-таки проникает через плаценту и инфицирует развивающийся плод. Однако нет доказательств того, что вирус вакцины является тератогенным и вызывает повреждение плода. В мире были рассмотрены несколько регистров и исследованы несколько ты-

сяч случаев — ни в одном из них не наблюдалось патологического воздействия вируса вакцины. Более того, в результате случайной вакцинации на ранних сроках беременности не должен вставать вопрос о прерывании беременности. Вирус вакцины краснухи может быть выделен из молока лактирующих женщин, если до этого проводилась их вакцинация. Однако *кормление грудью не является противопоказанием после вакцинации, так как нет доказательств, что вирус вакцины вреден для новорожденного.*

Не существует доказательств того, что вирус вакцины краснухи передается от вакцинированных, даже если обнаруживается в выделениях дыхательных путей после вакцинации. Нет причин для непроведения вакцинации членам семьи или другим работникам дома, контактирующим с беременной женщиной. Также рекомендуется вакцинация детей беременной женщины, если они до сих пор не были вакцинированы, для предотвращения интродукции вируса в дом. Хотя существуют гипериммунные препараты иммуноглобулина, но доказательств их эффективности для профилактики инфекции после контакта с краснухой нет. Аналогично не существует доказательств эффективности вакцины при ее назначении в качестве профилактики инфекции после контакта с краснухой.

Выводы

1. Вирус краснухи в организме беременных женщин может инфицировать плаценту, приводя к инфекции плода с различной степенью его повреждения.

2. Риск вертикальной трансмиссии вируса плоду зависит от периода беременности, в который инфицируется мать. Наиболее серьезную опасность для плода представляет материнская первичная инфекция во время 2-11-й недели гестации.

3. Первичная инфекция в первые 16 недель беременности — показание для прерывания беременности. По истечении этого периода риск врожденных дефектов быстро снижается, и у таких пациенток более целесообразно сохранять беременность.

4. Классическая триада дефектов, связанная с врожденной краснухой, включает катаракту, пороки сердца, нейросенсорную глухоту. Однако описаны многие другие дефекты при врожденной краснухоэмбриопатии.

о. Серологические тесты являются основой диагностики краснухи. Наиболее часто используется ферментный иммуно-сорбент-ный анализ (ELISA) с обнаружением антител IgM и IgG класса.

6. Говорить о наличии иммунитета к краснухе можно, если установлен диагностический титр IgG и в недавнем времени не было контакта с инфицированными.

7. Если IgG не определяются, то в этом случае специфический иммунитет отсутствует и рекомендуется повторное обследование через 3 недели после контакта или через неделю после появления сыпи.

8. Необходима осторожность в интерпретации результатов, так как положительные неспецифические IgM нередки во время беременности. У беременных с положительным тестом IgM проведение avidity test помогает отличить первичную от вторичной (реинфекции) инфекции, что позволяет определить риск трансмиссии вируса плоду.

9. Пренатальная диагностика имеет значение для решения вопроса о том, произошло ли инфицирование плода. Достоверные результаты могут быть получены при определении возбудителя в околоплодных водах и/или в крови плода и путем определения IgM-антител плода.

10. Постнатальная краснуха диагностируется на основе определения специфических IgM новорожденного и выделения вируса.

11. Профилактика краснухи осуществляется путем применения высокоэффективной и действенной вакцины, назначаемой детям и взрослым в большинстве развитых стран.

12. Всем женщинам репродуктивного возраста должны быть проведены серологические тесты на обнаружение антител к вирусу краснухи, как часть рутинного общемедицинского гинекологического обследования, а также по вопросам планирования семьи. Если женщина серонегативна, должна быть назначена вакцинация.

13. Нет доказательств того, что вирус вакцины является тератогенным и вызывает повреждение плода, поэтому не должен вставать вопрос о прерывании беременности при вакцинации на ранних сроках беременности.

14. Вирус вакцины краснухи может быть выделен из молока лактирующих женщин, если до этого проводилась их вакцинация. Однако кормление грудью не является противопоказанием после вакцинации, так как нет доказательств, что вирус вакцины вреден для новорожденного.

15. Не существует доказательств того, что вирус вакцины краснухи передается от вакцинированных, даже если обнаруживается в выделениях дыхательных путей после вакцинации. Поэтому нет причин для непроведения вакцинации членам семьи беременной женщины.

53. ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

ЦМВ-инфекция — широко распространена во всем мире, и большинство людей инфицируются ею на каком-либо этапе своей жизни. Частота ЦМВ зависит от возраста, географического положения и социально-экономических условий. Распространенность ЦМВ повышается с возрастом и ее частота колеблется в зависимости от популяции. В возрастной группе женщин 20-40 лет в западных странах со средним и высоким уровнем жизни этот показатель составляет 40-50%. В этих же странах с низким уровнем жизни — 70-90%, в восточных и южных странах, а также развивающихся — 90%.

Во всем мире большинство людей переносят ЦМВ-инфекцию в детстве. Частота приобретения ЦМВ в первые годы жизни является высокой, особенно в неиндустриальных странах и определенных группах развитых стран. По данным исследования, проведенного в США, у 14% детей ЦМВ-антитела обнаруживаются до 1 года жизни, у 12% — на втором году жизни, от 1,5 до 5% — в последующие годы. К 10 годам жизни у 33% детей обнаружены ЦМВ-антитела, но инфекция более распространена среди детей цветной расы и низкого социально-экономического статуса. В развитых странах, несмотря на то, что инфекция довольно часто встречается в младенческом возрасте, многим людям удается избежать ее до вполне взрослого возраста, и более важную роль играет передача ее половым путем.

У здоровых людей ЦМВ-инфекция, как правило, имеет слабо выраженную клиническую картину и редко вызывает тяжелое заболевание. Однако она может представлять угрозу для жизни у иммунодефицитных индивидуумов, а также глубоко недоношенных новорожденных. ЦМВ-инфекция во время беременности может вызывать различные повреждения плода (схема 5.2).

ЦМВ-инфекция является лидирующей среди инфекций, передающихся трансплацентарно, а частота врожденной инфекции колеблется от 0,5 до 2% всех живорожденных в зависимости от преобладания первичной или рекуррентной инфекции у матери. Новорожденные сероположительных матерей могут инфицироваться во время родов или в раннем послеродовом периоде через грудное молоко или вследствие контакта с инфицированными индивидуумами. В Великобритании к 12 месяцам жизни около 20% детей становятся инфицированными, но инфекция, приобретенная после рождения, редко вызывает тяжелые последствия за исключением глубоко недоношенных новорожденных.

Глава 5



Схема 5.2. Последствия материнской ЦМВ-инфекции

Этиология

Цитомегаловирус (ЦМВ) является ДНК-содержащим и крупнейшим по размерам вирусом из семейства герпес-вируса, которое включает также вирус герпеса простого, вирус Эпштейн-Барра и вирус ветряной оспы — опоясывающего лишая. Хотя ЦМВ-инфекция обнаруживается также среди других млекопитающих, человеческий ЦМВ специфичен для людей. Данный вирус не отличается высокой контагиозностью, и для его передачи требуется близкий контакт. После первичного инфицирования, которое происходит только при тесном контакте с биологическими жидкостями организма (моча, слезы, кровь, сперма, вагинальный и цервикальный секреты), вирус персистирует в организме в течение жизни в латентной форме. При ослаблении иммунных сил организма инфекция может реактивироваться. Реинфекция может вызываться также другими штаммами ЦМВ.

Резервуаром и источником возбудителя является больной человек в острой или реактивной латентной форме заболевания. Пути передачи инфекции:

1. Воздушно-капельный — например, при уходе за инфицированными новорожденными и маленькими детьми (играет незначительную роль).
2. Контаминационный (при контакте со слизистыми оболочками, но не через поврежденный кожный покров).
3. Достоверно установлена возможность передачи инфекции половым путем.
4. При переливании серопозитивной крови или при трансплантации органов от серопозитивного донора.
5. Трансплацентарно во время фазы виремии.
6. Через молоко матери в первые месяцы после родов.

Новорожденные с симптомами ЦМВ-инфекции выделяют ЦМВ во внешнюю среду в течение первых месяцев жизни значительно больше, чем новорожденные с бессимптомной ЦМВ-инфекцией. Дети, инфицированные во время продвижения по родовому каналу или после родов (при поцелуях матери или через ее молоко), не выделяют вирус в течение 36 месяцев после рождения.

Клиническая картина

Как первичная, так и рецидивирующая ЦМВ-инфекция у здоровых неиммунокомпетентных женщин, как правило, имеет бессимптомное течение. В редких случаях может развиваться моно-нуклеозоподобный синдром, характеризующийся лихорадкой, миалгией. Эти явления исчезают к 1-2 неделе без серьезных осложнений. Более частые проявления ЦМВ-инфекции у женщин: эритематозная, макулопапулезная петехиальная сыпь.

Болезнь может длиться более месяца после первичного инфицирования, иногда — до года, при этом может периодически повышаться температура тела.

В настоящее время не существует единой общепринятой классификации клинических форм ЦМВИ. Группа ученых предлагает выделить следующие клинические формы:

А. Приобретенная цитомегалия:

- 1) латентная(локализованная);
- 2) острая моонуклеозная форма;
- 3) генерализованная форма цитомегалии. Б.

Врожденная цитомегалия:

- 1) острая форма;
- 2) хроническая цитомегалия.

В. Цитомегалия у ВИЧ-инфицированных и других лиц с ослабленным иммунитетом.

Латентная цитомегаловирусная инфекция присутствует пожизненно и клинически не проявляется, однако под влиянием каких-либо причин может активизироваться и переходить в манифестные формы. Чаще наблюдается первично-латентная цитомегаловирусная инфекция, но у части инфицированных развивается клинически выраженная острая форма, которая переходит во вторично-латентную цитомегалию.

Острая (мононуклеозная) форма приобретенной ЦМВ-инфекции клинически напоминает инфекционный мононуклеоз, но с отрицательными серологическими реакциями. Эта форма может развиваться после переливания крови, у сексуально активных молодых людей или у беременных. Длительность инкубационного периода довольно велика — от 20 до 60 дней. Заболевание длится от 2-х до 6 недель. Болезнь проявляется повышением температуры тела и появлением признаков общей интоксикации. Температурная кривая неправильная, нередко отмечаются озноб, слабость, головная боль, боли в мышцах. Возможно увеличение селезенки. При обследовании периферической крови отмечается относительный лимфоцитоз, количество атипичных мононуклеаров более 10%. Количество лейкоцитов может быть нормальным, пониженным и (реже) несколько повышенным. В отличие от инфекционного мононуклеоза отсутствует тонзиллит, а также генерализованная лимфаденопатия.

Генерализованные формы цитомегалии протекают тяжело и обычно возникают на фоне какого-либо другого заболевания, резко снижающего иммунитет (новообразования, лейкоemia, ВИЧ-инфекция). Генерализованные формы приобретенной цитомегалии встречаются редко.

Наиболее частыми осложнениями ЦМВ-инфекции у иммунокомпетентных людей являются: интерстициальная пневмония, гепатит, менингоэнцефалит, тромбоцитопения, гемолитическая анемия. Наиболее грозные осложнения при ЦМВ у лиц с иммуно-супрессией — пневмония, которая в 80-90% случаев имеет фатальный исход. В 90-100% ЦМВ сопровождается СПИД.

Врожденная цитомегаловирусная инфекция

Как уже упоминалось выше, ЦМВ представляет особую опасность для беременных. Нет ни одной стадии беременности, вне кото-

рой ЦМВ не несет особого риска для плода: повреждения, вызываемые инфекцией, могут возникать в течение всех трех триместров.

В отличие от краснухи, при которой материнские антитела представляют собой защиту от внутриматочной инфекции, при ЦМВ-инфекции плод даже серопозитивной женщины подвергается пре- и перинатальному инфицированию.

Частота развития врожденной инфекции в различных странах варьирует и, согласно имеющимся данным, составляет от 0,3 до 3% числа живорожденных.

Врожденная ЦМВ-инфекция может быть следствием первичной или рецидивирующей инфекции у матери.

Трансмиссия ЦМВ может произойти *in utero*, во время родов или в послеродовом периоде через грудное молоко матери.

При первичной инфекции возникает виремия и вирус может проникнуть через плаценту. У 40% женщин с первичной инфекцией во время беременности может произойти трансмиссия инфекции плоду на любом сроке беременности. Предположительно, что трансмиссия новорожденным наиболее вероятна у матерей, у которых в слизи шейки матки или влагалища обнаруживается вирус ближе к сроку родов. Около 50% таких новорожденных приобретают ЦМВ-инфекцию (схема 5.3).

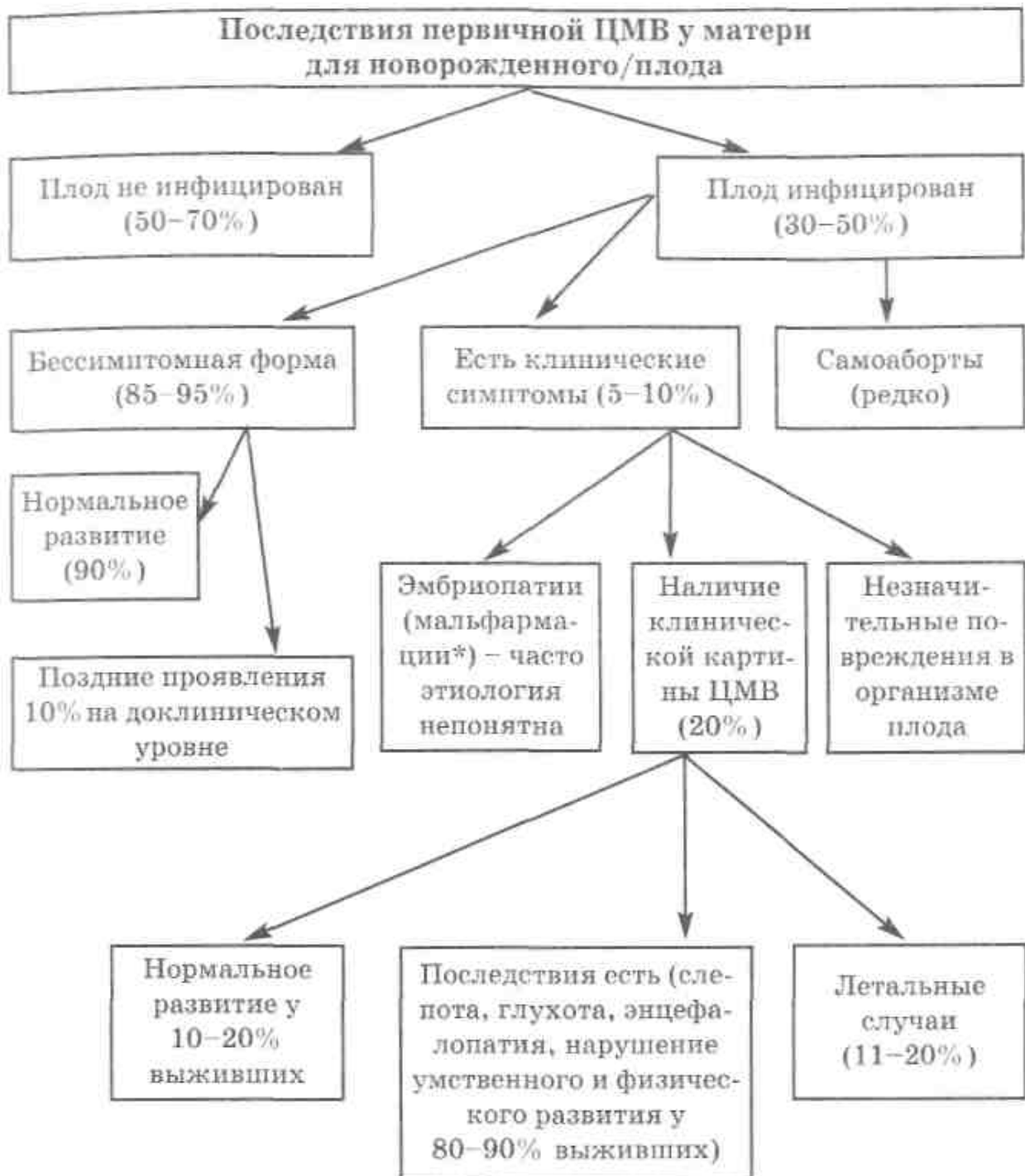
У 10-30% сероположительных женщин наблюдается реактивация инфекции во время беременности; и хотя трансмиссия в этих случаях является редкой, но все же возможной: 1-3% новорожденных от сероположительных матерей инфицируются *in utero*, и около 10% — во время родов.

Как первичная, так и рекуррентная инфекция во время беременности могут быть причинами инфицирования плода, но риск повреждения в результате материнской рекуррентной инфекции является низким, хотя обнаруживаются дефекты, связанные с врожденной инфекцией (схема 5.4).

ЦМВ может находиться в грудном молоке — у 25-70% сероположительных женщин. При выделении ЦМВ в молоке риск трансмиссии инфекции очень высок и связан с продолжительностью кормления. В молозиве ЦМВ обнаруживается редко.

Клиническими проявлениями ЦМВ являются: гепатомегалия, спленомегалия, тромбоцитопения, продолжительная желтуха, пневмония, нарушение умственного развития, хориоретинит, микроцефалия, церебральные кальцификаты, сенсороневральная глухота.

Глава 5



Примечание. * — врожденный порок развития.

Схема 5.3. Последствия первичной ЦМВ у матери для новорожденного/плода

По Штангу, наиболее частым проявлением ЦМВ-инфекции (в 79%) являются петехиальные кровотечения (кровоизлияния). Далее следуют:

- желтуха — 50%;
- малый вес новорожденного — 41% ;
- преждевременные роды — 34%;
- грыжа пахового канала у мальчиков — 25%;
- хорионит — 12% .

Прогноз сильно различается у новорожденных с врожденной инфекцией без симптомов и у новорожденных с симптомами.

У большинства младенцев с врожденной инфекцией при рождении отсутствуют какие-либо симптомы. Большинство из них развиваются нормально, без каких-либо неблагоприятных последствий, которые можно было бы связать с врожденной инфекцией.

Около 10% врожденно инфицированных новорожденных имеют симптомы после рождения, но у половины из них болезнь носит легкий характер. Большинство детей с признаками инфекции после рождения страдают от продолжительных осложнений, которые часто являются множественными, включая церебральный паралич, умственную отсталость, атрофию зрительного нерва и сенсо-ронеуральную глухоту. Тяжесть этих осложнений варьирует, но около 10% инфицированных симптоматических детей умирают. В то время как 90% асимптоматических новорожденных развиваются нормально, у малого процента (около 5-15%) наблюдаются поздние неврологические нарушения, а сенсоронеуральная потеря слуха является наиболее частой проблемой. Однако более серьезные неврологические нарушения, такие как микроцефалия и спастический тетрапарез, наблюдаются редко.

Очень часто при врожденной цитомегалии наблюдаются пневмония и поражения почек, значительно реже поражается сердечнососудистая система. Важно отметить, что врожденная цитомегало-вирусная инфекция сопровождается поражением слюнных желез и имеет генерализованный характер. В то время как гепатосплено-мегалия и тромбоцитопения могут спонтанно самоизлечиваться, постэнцефалические нарушения остаются необратимыми.

Следует отметить, что передача ЦМВ от матери через родовые пути или грудное молоко редко вызывает клинические симптомы, (такие как гепатоспленомегалия, анемия или недостаточный прирост веса). Однако недоношенные новорожденные подвержены по-вышенному риску трансмиссии ЦМВ через грудное молоко ЦМВ-положительных женщин, что может быть причиной развития пневмонии.

Последствия реинфекции ЦМВ у матери для
плода и новорожденного

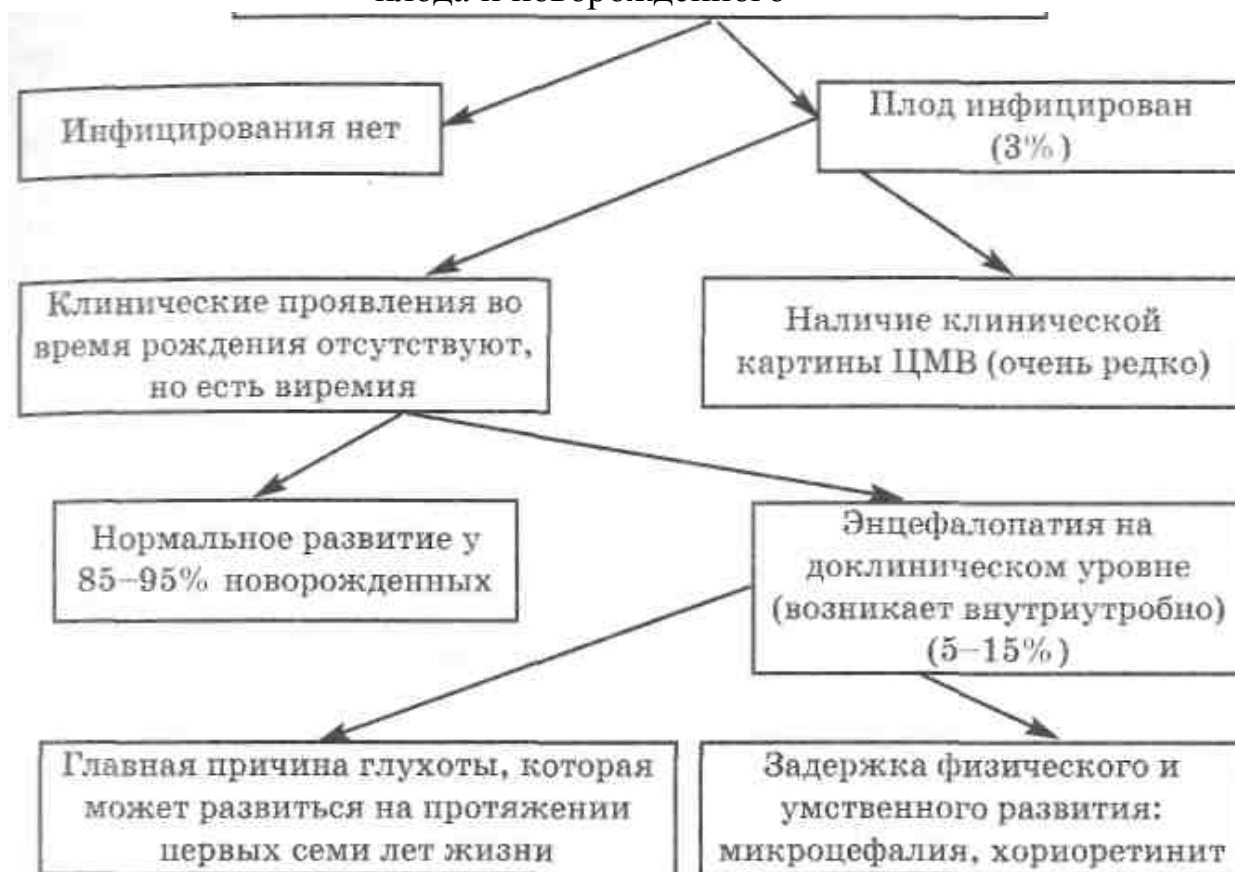


Схема 5.4. Последствия реинфекции ЦМВ у матери
для плода и новорожденного

Диагностика у матери

Достоверным признаком ЦМВ-инфекции является вирусемия, поэтому к основным вирусологическим методам относятся выделение ЦМВ из лейкоцитов крови матери с активной фазой инфекции. Определение вируса в мазке из области гениталий используется для выявления активной инфекции, но установить различие между первичной и реактивной инфекцией невозможно.

В период беременности, как правило, ЦМВ-инфекция протекает бессимптомно и диагностируется при обнаружении антител в сыворотке.

Наиболее популярным методом в диагностике ЦМВ-инфекции является серологический метод. Преимуществом метода является

то, что он позволяет не только диагностировать, но и провести дифференциальный диагноз между острой (первичной) и латентной инфекцией. Наиболее современным методом исследования специфических антител к ЦМВ следует считать иммуноблот, позволяющий определить весь спектр антител к ЦМВ.

После первичного инфицирования IgM-антитела персистируют до 16 недель, поэтому специфические IgM-антитела могут обнаруживаться в ранние сроки беременности, если инфицирование произошло еще до беременности. Специфические IgM-антитела не выявляются у женщин, инфицированных в прошлом, наличие их в ранние сроки беременности свидетельствует о первичной инфекции.

Специфические IgM-антитела определяются у 90% женщин с первичной ЦМВ-инфекцией. Обнаружение ЦМВ-специфических IgM-антител в единичной пробе крови указывает на недавнюю первичную или текущую (рецидивирующую) инфекцию. Определение IgG должно осуществляться одновременно с определением IgM, особенно для диагностики первичной инфекции. Определение титра специфических антител класса IgG не является диагностическим критерием острой фазы инфекции и, как правило, определяется у людей с латентной формой ЦМВ-инфекции. Определение IgG-антител необходимо проводить в парных сыворотках с интервалом не менее 10 дней. Сероконверсия в период между двумя пробами крови свидетельствует о текущей инфекции.

Диагностика врожденной ЦМВ-инфекции

Фетальная ЦМВ-инфекция может обнаруживаться сегодня путем определения вируса в околоплодных водах в срок 21-22 недели беременности, а также с помощью определения вируса и IgM-антител в фетальной крови с 22-й недели. Однако определение IgM-антител является не таким распространенным, как при краснухе, и эффективно в 60-70%. Присутствие специфического IgM в пуповинной крови свидетельствует о наличии симптомной вирусной ЦМВ-инфекции. Титры IgM-антител в пуповинной крови при симптомной и бессимптомной формах ЦМВ-инфекции различны.

Первые сообщения о выделении ЦМВ из околоплодных вод относятся к 1972 году. Huekeshove в 1982 году придерживался мнения, что при положительном определении ЦМВ в околоплодных водах большинство новорожденных имеют субклинические проявления. Если же при УЗИ-исследовании выявляются признаки внутриутробной задержки развития плода, то существует большая

вероятность рождения ребенка с клиническими проявлениями цитомегалии.

При подозрении на внутриутробную ЦМВ-инфекцию в I триместре беременности в странах Европы рекомендуется провести пре-натальную диагностику в срок 20-22 недели беременности путем амниоцентеза и выделения ЦМВ из околоплодных вод. Однако эта процедура не позволяет отличить нормальный плод от поврежденного и, кроме того, выделение вируса из околоплодных вод не подтверждает, а отрицательные результаты не исключают инфицирования плода.

Диагностика у новорожденного

Врожденная инфекция может быть подтверждена либо путем выделения вируса из глоточного мазка или пробы мочи, взятых в течение первых 3-х недель жизни новорожденного, либо путем выявления ЦМВ-специфических IgM-антител в крови младенца или в пуповинной крови. В более поздние периоды жизни поставить диагноз врожденной ЦМВ-инфекции не представляется возможным. Определение IgM-антитела после 3-х недель жизни может указывать на недавно развившуюся неонатальную или постнеонатальную инфекцию, а выделение вируса в среду происходит постоянно у детей как с приобретенной, так и с врожденной инфекцией.

Классическим методом обнаружения ЦМВ является визуализация цитопатического воздействия вируса в ткани при ее исследовании. Легко можно обнаружить ЦМВ у новорожденных с врожденной инфекцией из-за большого количества вируса в организме. Выделение ЦМВ из глотки и мочи на 2-3-й неделе жизни указывает на врожденную инфекцию. Виремия может быть доказана при помощи ПЦР (полимеразной цепной реакции) почти во всех случаях.

Так как материнские IgG-антитела переходят через плаценту, все новорожденные, чьи матери являются ЦМВ сероположительными, будут положительными на наличие IgG. Обнаружение специфических IgM-антител, образующихся у плода, указывает на врожденную инфекцию и является менее точным, нежели выделение вируса, и не рекомендуется для диагностики врожденной инфекции. Каждому новорожденному с клиническими признаками и симптомами, подозрительными на ЦМВ-инфекцию, должны быть проведены тесты на IgM анти-ЦМВ-антител и культуру вируса

ЦМВ из мочи. Инфицированные дети могут выделять вирус через слюну и мочу в течение многих лет.

Лечение беременных

Антивирусные препараты, как правило, применяются для лечения диссеминированной ЦМВ-инфекции у людей с иммунодефицитом (например, с ВИЧ-инфекцией). Однако ни один из этих антивирусных препаратов не является лицензионным для применения во время беременности. Кроме того, все три наиболее часто применяемых препарата (ганцикловир, фоскарнет и цидофовир) обладают тератогенным или эмбриотоксическим эффектом у животных, хотя доказательств тератогенности у людей нет. В настоящее время антивирусная терапия во время беременности для снижения риска врожденной ЦМВ-инфекции не является панацеей.

К сожалению, до сих пор нет единого мнения о схемах лечения ЦМВ-инфекции у беременных. Большинство авторов считают невозможным этиологическое лечение специфическими противовирусными препаратами во время беременности, так как необходимые дозы ацикловира могут быть токсичны для плода. Однако в литературе встречаются сведения об успешном использовании специфических противовирусных препаратов (ганцикловир) после 36-й недели беременности с целью предотвращения передачи вируса новорожденному в родах и в послеродовом периоде.

Многие авторы оспаривают эффективность лечения цитомегаловирусной инфекции интерфероном. Некоторые исследователи расценивают цитомегаловирусный гипериммуноглобулин (иммуноглобулин с повышенным содержанием антител) как препарат, снижающий воздействие ЦМВ-инфекции. Однако он не защищает, как оказалось, от врожденного цитомегаловируса. ЦМВ при этом переходит в латентную фазу и в таком виде сохраняется длительное время до следующей активизации процесса.

Лечение новорожденного

Не существует доказанного лечения врожденной ЦМВ-инфекции, хотя имеется предположение, что ганцикловир или фоскарнет предотвращают прогрессирование заболевания. Однако нет доказанных антивирусных препаратов для применения новорожденным с целью профилактики прогрессирования ЦМВ-болезни, и

существуют только курьезные данные о применении ганцикловира при лечении детей с симптоматической врожденной ЦМВ-инфекцией. По данным исследований в США, при применении внутривенного ганцикловира в течение 6 недель новорожденным с симптоматической ЦМВ-инфекцией наблюдается репрессия репликации ЦМВ, но выделение вируса возобновлялось после лечения.

Профилактика

Сегодня не существует ни одного метода предотвращения вертикальной передачи ЦМВ-инфекции от матери к плоду, поэтому важно предотвратить заражение ЦМВ-инфекцией до наступления беременности и во время беременности. Для предотвращения распространения ЦМВ женщины репродуктивного возраста, чья профессиональная деятельность связана с биологически активными средами, должны соблюдать меры индивидуальной защиты, а также обследоваться на ЦМВ. Беременные женщины с отсутствием специфических антител в крови не должны ухаживать за новорожденными с ЦМВ-инфекцией. Гигиена половой жизни также играет существенную роль в распространении ЦМВ.

Ввиду широкой распространенности ЦМВ-инфекции в популяции и бессимптомного ее течения в настоящее время всех беременных женщин при постановке на учет в женских консультациях скринингово обследуют на наличие антител к ЦМВ (схема 5.5). Возникновение гриппоподобного синдрома с лимфаденопатией и гепатоспленомегалией у беременных должно насторожить лечащего врача в отношении первичной ЦМВ-инфекции. У серонегативных женщин с подозрением на первичную ЦМВ-инфекцию должны проводиться повторные исследования спустя 3-4 недели для подтверждения сероконверсии.

Большинство авторов придерживаются мнения, что рутинный антенатальный скрининг в настоящее время не является необходимым. Так как большинство материнских инфекций являются бессимптомными, повторный серологический скрининг всех восприимчивых сероотрицательных женщин будет необходим в течение беременности. У сероположительных женщин присутствие ЦМВ-специфического IgM может указывать на инфекцию в ранние сроки беременности, но так как IgM может персистировать в течение 3-6 месяцев после первичной инфекции или даже дольше, невозможно исключить инфекцию до зачатия. Не существует эффективного лечения как матери, так и ребенка, и единственной интервенцией, которая может быть предложена женщине с пер-



Схема 5.5. Алгоритм тактики ведения беременности при подозрении на первичную цитомегаловирусную инфекцию

вичной инфекцией, является прерывание беременности. В то же время в соответствии с низким риском повреждения плода терапевтический аборт не является приемлемой альтернативой.

Предполагается проведение неонатального скрининга для идентификации детей с потенциальным риском неврологических проблем, особенно сенсороневральной потери слуха. Так как у 10% бессимптомных новорожденных с врожденной инфекцией появятся проблемы, связанные с ЦМВ, и не существует их лечения, то польза от этого мероприятия сомнительна. Тем не менее каждого заведомо инфицированного ребенка следует подвергать полному обследованию, обращая при этом особое внимание на раннее выявление снижения слуха.

Выводы

1. ЦМВ-инфекция встречается во всем мире и передается только через биологические жидкости (моча, слюна, сперма, слизь шейки матки, грудное молоко) при контакте со слизистыми оболочками.

2. У здоровых людей ЦМВ-инфекция имеет бессимптомное течение, однако она может угрожать жизни при проявлениях у иммунодефицитных людей, а также у глубоко недоношенных новорожденных.

3. Проявление ЦМВ-инфекции во время беременности может быть причиной повреждения плода. Нет ни одной стадии беременности, в которой ЦМВ не несет риска для плода.

4. Трансмиссия ЦМВ может происходить трансплацентарно, во время родов или в послеродовом периоде через грудное молоко матери.

5. Как первичная, так и рекуррентная инфекция во время беременности может быть причиной инфицирования плода, но риск повреждения в результате рекуррентной инфекции является низким. Риск рождения ребенка с врожденными пороками от женщин с первичной инфекцией составляет 3% и менее.

6. Частота врожденной ЦМВ-инфекции составляет 0,5-2%.

7. Клиническими проявлениями врожденной инфекции являются: гепатомегалия, спленомегалия, тромбоцитопения, продолжительная желтуха, пневмония, нарушение развития, хориоретинит, микроцефалия и (реже) церебральные кальцификаты.

8. Передача ЦМВ от матери через родовые пути или грудное молоко редко вызывает такие клинические симптомы, как гепатоспленомегалию, анемию или недостаточную прибавку в весе. Однако для недоношенных новорожденных высок риск передачи через грудное молоко ЦМВ-положительной женщины, что может быть причиной пневмонии.

9. Диагностика ЦМВ-инфекции, как правило, осуществляется на основании определения IgM и IgG.

10. Пренатальная диагностика ЦМВ-инфекции заключается в определении вируса в околоплодных водах, полученных путем амниоцентеза в срок 21-22 недели беременности и определении IgM в пуповинной крови с 22-й недели беременности.

П. Врожденная инфекция у новорожденного может быть подтверждена путем выделения вируса из глоточного мазка и пробы мочи, взятых в течение первых трех недель жизни новорожденно-

го, и путем выявления ЦМВ-специфических IgM-антител в крови младенца.

12. Не существует установленного лечения ЦМВ-инфекции у беременных и новорожденных.

13. Сегодня нет ни одного метода предотвращения вертикальной передачи ЦМВ-инфекции от матери к плоду, поэтому важно предотвратить заражение до наступления беременности и во время беременности.

5.4. ВИРУС ПРОСТОГО ГЕРПЕСА

В настоящее время практически во всех странах мира наблюдается рост числа заболеваний, вызываемых вирусом простого герпеса (ВПГ). По данным ВОЗ (1995), заболеваемость, вызванная ВПГ, занимает второе место после гриппа и является причиной смерти от вирусных инфекций. В Европе ВПГ занимает второе место после трихомониаза среди заболеваний, передающихся половым путем.

Традиционно считалось, что ВПГ-1 вызывает поражение верхней части тела «до пояса», а ВПГ-2 — «ниже пояса». ВПГ-1 чаще всего выделяется из полости рта, носа и ротоглотки. ВПГ-2 чаще всего выделяется в слизистой гениталий. Однако каждый вирус (и ВПГ-1, и ВПГ-2) может поражать как один, так и оба участка тела.

В США за последние 10 лет количество таких больных возросло на 30%, в Великобритании (с 1988 по 1995 год) — на 62%.

Сероэпидемиологические исследования показывают большой разброс в распространенности ВПГ-1 и ВПГ-2 между различными регионами. Высокие сероэпидемиологические показатели распространенности ВПГ-2 среди населения в целом, особенно у женщин перед беременностью, достаточно важны, так как благодаря этому снижается риск первичной ВПГ-инфекции во время беременности и ее риск передачи новорожденному.

Этиология

ВПГ принадлежит к герпес-вирусам человека и является оболочечным ДНК-содержащим вирусом. Существуют два типа герпес-вируса — типы 1 и 2 (ВПГ-1 и ВПГ-2). Во многом они сходны, хотя их можно четко дифференцировать с помощью молекулярных методов.

Вирус простого герпеса передается от инфицированного человека к человеку в результате непосредственного контакта с генитальными или оральными выделениями инфицированного. В

большинстве случаев заражение происходит при прямом сексуальном контакте. Возможна передача ВПГ бытовым путем: при нарушениях правил личной гигиены, через санузлы, бассейны. Однако инфицирование таким образом происходит редко, и поэтому этот путь не играет большой эпидемиологической роли.

Вирус простого герпеса внедряется в организм через слизистые оболочки и поврежденную кожу и затем быстро захватывается сенсорными нервными окончаниями при помощи специальных вирусных рецепторов. После внедрения в аксон нерва он ретроградно распространяется по нейронам в региональные ганглии (тригеминальный или сакральный), где *обнаруживается персистенция в течение всей жизни*.

Латентный вирус может активизироваться и вызывать клинические проявления (рецидивирующее течение). Выделение вируса возможно при отсутствии или наличии незначительных клинических симптомов. Частота рецидивов колеблется в зависимости от индивидуума, но наиболее часто — в первые годы после первичной инфекции. Предполагают, что репликация вируса контролируется генетическими механизмами. Атаки рецидивов могут «провоцироваться» слабыми местными травмами (например, в связи с половым актом), гормональными изменениями во время нормального менструального цикла или даже такими неспецифическими факторами, как эмоциональный или физический стресс. Следует отметить, что даже люди, не страдающие рецидивирующими заболеваниями, имеют в своем организме латентный вирус, который может реактивироваться (например, в случае тяжелой иммуносупрессии).

В случаях первичной инфекции (без ранее перенесенной любой герпесной инфекции) концентрация выделяемого вируса очень высока и почти всегда наблюдаются повреждения ротовой полости и/или генитального тракта. Риск трансмиссии сохраняется в течение нескольких недель и месяцев после исчезновения высыпаний. При рецидивирующей инфекции в нормальном организме экскреция вируса обычно локализована и продолжается в течение нескольких дней.

При инфицировании впервые одним из типов ВПГ при ранее перенесенной инфекции, вызванной вирусом другого типа, симптомы являются незначительными, а экскреция вируса менее продолжительна.

Перенесенная инфекция, вызванная ВПГ-1, не защищает от приобретения ВПГ-2, хотя замечена модификация клинической картины.

Клиническая картина

Первичная генитальная инфекция

Инкубационный период длится от 2-х до 20 дней и в среднем составляет 5-6 дней.

Первичная генитальная инфекция может протекать бессимптомно, а может быть симптоматической с появлением пузырей и язв в области наружных половых органов и шейки матки, которые сопровождаются болевыми ощущениями, дизурией, обильными выделениями и локальной лимфаденопатией.

Типичным клиническим проявлением герпетической инфекции являются герпетические пузырьки.

Герпетические высыпания начинаются с покраснения, на фоне которого появляются сгруппированные маленькие узелки, преобразующиеся в папуловезикулы. Содержимое пузырьков сначала прозрачное, потом мутнеет. Они лопаются и образуются эрозии. Возможно, что поверхность пузырьков становится дряблой и затем засыхает. Независимо от течения, в конце болезненного процесса образуется корка, однако рубца не остается. Может остаться участок покраснения кожи.

Инфекция может сопровождаться системными симптомами, такими как лихорадка, миалгия, задержка мочеиспускания. Паховые лимфатические узлы часто увеличены с обеих сторон. До 30% пациенток жалуются на асептический менингит с ригидностью затылочных мышц и головные боли. Системные симптомы являются следствием выхода вируса и виремии или воздействия токсических метаболитов на нервную систему.

Так как приблизительно половина женщин с первичным генитальным герпесом раньше уже перенесли ВПГ-1 -инфекцию, клиническое течение первичного генитального герпеса у них легче и слабее выражено. Поэтому во время беременности большинство случаев первичной генитальной инфекции не сопровождается симптомами или признаками, характерными для герпеса, а также большое число инфекций ВПГ-2 являются скрытыми у беременных женщин с перенесенной ранее ВПГ-1-инфекцией. Однако возможны и тяжело протекающие, диссеминированные проявления с поражением ЦНС, печени, легких и других органов.

Рецидивирующая генитальная инфекция

Рецидив соответствует манифестации болезни при первичной инфекции, но, как правило, протекает более мягко. Характерен продромальный период с парестезией в генитальной области. Типичные герпетические высыпания локализуются на незначительной области и не так болезненны, как при первичном инфицировании. Как правило, при рецидиве они образуются на том же месте, что и при первичном инфицировании, однако могут иметь и другую локализацию. Рецидив герпетической инфекции на шейке матки клинически может иметь картину как диффузного цервицита, так и единичной большой язвы. Локальная болезненность лимфатических узлов наблюдается в 10% случаев.

Активная фаза с герпетическими пузырьками, эрозивными изменениями и выделением вируса длится в среднем до 5 дней. Повреждения проявляются, как правило, незначительно и быстро заживают, в среднем за 3-4 дня. В большинстве случаев в этот промежуток времени активность вируса исчезает.

Многочисленные исследования показали, что при наличии у женщин симптомов или признаков заболевания генитальным герпесом в анамнезе в цервикальном секрете выделяется вирус. Случаи бессимптоматического выделения вируса, по данным разных авторов, колеблются от 3 до 15%.

Распознавание первичной или рецидивирующей инфекции при первом эпизоде генитального герпеса практически невозможно. Бессимптомная первичная инфекция может сопровождаться последующим симптоматическим заболеванием. Клинически проявившийся эпизод герпеса может быть настоящей первичной инфекцией (ВПГ-1 или ВПГ-2), а также первичной инфекцией у индивидуумов с антителами к другому типу ВПГ или, как в большинстве случаев, рецидивирующей инфекцией (при перенесенной инфекции того же типа). Тип инфекции может быть точно определен путем выделения и типирования вируса с применением специфических серологических реакций.

Врожденная инфекция

Плацента является эффективным барьером и предотвращает внутриутробное инфицирование плода, поэтому врожденные инфекции являются *редкими*. Условием для внутриутробного инфицирования плода является наличие вирусемии у беременной

женщины и отсутствие материнских антител, что имеет место при первичном инфицировании. Существует мнение, что материнские антитела играют защитную роль.

При первичном инфицировании матери на ранних сроках беременности возможность аборта увеличивается в 3 раза. Первичная инфекция у матери в сроке **12-14** недель может сопровождаться повреждением органов плода, подобно цитомегаловирусной инфекции (микроцефалия и перивентрикулярные кальцификаты, гепа-томегалия с вторичными дистрофическими кальцификатами). У женщин, которые перенесли первичную инфекцию после 20-й недели беременности, особенно при наличии первичного герпетического вульвовагинита, повышается риск преждевременных родов. Трансмиссия через плаценту может произойти на поздней стадии беременности, что объясняет инфицирование новорожденных, рожденных при помощи кесарева сечения. Другим путем внутриматочной трансмиссии является восходящая инфекция из инфицированной шейки матки после преждевременного излития околоплодных вод.

Передача вируса может осуществляться при асимптомном выделении вируса матерью. Только 30% матерей, у которых родились дети с врожденной герпетической инфекцией, к моменту родов имели симптомы герпеса.

По данным американского мультицентрового исследования, врожденная форма ВПГ-инфекции является редкой и составляет только 5% случаев.

Неонатальный герпес

Частота ВПГ-инфекции у новорожденных различна в разных странах. В США она составляет 20-50 на 100 000 родов; в Швеции — 6-10 на 100 000; в Норвегии — 4 на 100 000; в Великобритании — около 1,65 на 100 000 живорожденных. В нашей стране такой статистики нет.

В 90% случаев передача вируса происходит во время родов при контакте новорожденного с инфицированным родовым каналом и очень редко — восходящим путем после преждевременного разрыва плодного пузыря.

Риск трансмиссии ребенку увеличивается при отсутствии материнских антител к соответствующему ВПГ-типу. Защита коррелирует с присутствием нейтрализующих антител или других специфических типовых антител к типу инфицирующего вируса, передающегося от матери до родов. Наиболее серьезной ситуацией

Глава 5

для новорожденного является проявление у матери первичной генитальной герпесной инфекции в период нескольких недель до или в течение первых дней после родов (табл. 5.5).

При первичном инфицировании матери накануне родов возможность передачи инфекции составляет 30-50%, во время рецидива эта вероятность — 1-5%.

Первичная оральная инфекция матери может также передаваться ребенку во время или после родов. Повторная материнская оральная инфекция не связана с риском для плода или новорожденного. Отец или члены семьи на острой стадии лабиального герпеса могут передать инфекцию при тесном контакте сероотрицательной женщине и/или ее незащищенному ребенку, но внешние пути инфицирования составляют около 5%.

ВПГ-2 является основной причиной неонатального герпеса и вызывает серьезные неврологические повреждения у выживших детей. ВПГ-1-инфекция часто характеризуется легким течением заболевания и лучшим прогнозом.

Существуют различные проявления ВПГ-инфекции новорожденных, описываемые как врожденная форма, диссеминированная форма, локализованные повреждения ЦНС (энцефалит) без висцерального повреждения или локализованная форма с повреждениями кожи, глаз и/или ротовой полости (табл. 5.6).

Перинатальные герпесвирусные инфекции в 50% случаев протекают в диссеминированной форме, в 30% случаев — в первичной неврологической форме (менингоэнцефалит), в 20% — отмечаются поражения кожи и слизистых.

Диссеминированная инфекция. Диссеминированная форма неонатального герпеса является результатом материнской гениталь-

**Таблица 5.5. Высокий и низкий риск передачи
герпетической инфекции**

Высокий риск передачи	Низкий риск передачи
Первичная генитальная ВПГ-инфекция	Беременные с анамнестическими данными о рецидиве генитального герпеса перед беременностью
Отсутствие материнских антител к ВПГ перед беременностью и серопозитивный партнер	Женщины с антителами к ВПГ-2 перед беременностью

Таблица 5.6. Дифференциальная диагностика форм неонатального герпеса в зависимости от клинических проявлений, типа инфекции и симптомов у матери*

	Диссеминированное заболевание	ЦНС (энцефалит или менингит)	Болезнь кожи—глаз—ротовой полости (КГР)	Врожденное заболевание
Путь заражения	Внутренние органы ± ЦНС	ЦНС Внутренние органы не повреждены	КГР ЦНС/внутренние органы не повреждены	Внутриутробное инфицирование
Время появления симптомов	4-11 дней	2-6 недель (пик — 14 дней)	7-12 дней	< 2 дней
Симптомы	Похожи на сепсис, желтуха, внутрисосудистая коагулопатия, раздражительность, судороги, летаргия	Субфебрилитет, летаргия, плохой аппетит, раздражительность, судороги	Везикулы на коже, глазах или ротовой полости, кератоконъюнктивит	Рубцы, везикулы при рождении, повреждение мозга
Везикулы в начале жизни	80%	50%	90%	Рубцы или везикулы
Смертность при жизни	60%	15%	-	?
Неврологические последствия при жизни	40%	50-60%	5-10%	100% ?

Окончание таблицы

	Диссеминированное заболевание	ЦНС (энцефалит или менингит)	Болезнь кожи—глаз—ротовой полости (КГР)	Врожденное заболевание
Путь заражения	Первичная генитальная/оральная или не материнский источник	Рецидивирующая генитальная или первичная генитальная инфекция одного типа	Рецидивирующая генитальная	Первичная. Описаны случаи рецидивирующей инфекции

ной или оральной герпетической инфекции, без перенесенной ранее какой-либо герпетической инфекции или при передаче инфекции воздушно-капельным путем (лабиальный герпес членов семьи) новорожденному, не защищенному материнскими антителами. Данная форма заболевания обычно развивается через **9-11** дней после родов. При этом поражается множество органов, в том числе головной мозг, печень и кожа. При отсутствии высыпаний на коже ошибочно диагностируется септицемия.

При отсутствии лечения 80% младенцев погибает, а выжившие страдают от тяжелых последствий диссеминированной инфекции. Даже при проведении противовирусной терапии коэффициент смертности составляет 15-20%, а приблизительно у 5% новорожденных диагностируются различные осложнения.

Локализованное поражение ЦНС. Проявлением ЦНС-формы неонатального герпеса является энцефалит. Легкая ЦНС форма может проявляться симптомами менингита, часто вызванного ВПГ-1 и имеющего благоприятный прогноз. Локализованные неврологические симптомы у младенцев появляются через 15-17 дней после рождения; приблизительно у 1/3 из них не обнаруживается никаких кожных проявлений. Коэффициент смертности при отсутствии лечения составляет 17%, а приблизительно у 60% выживших детей наблюдаются осложнения длительного характера. Вирус может проникнуть в мозг неврогенным путем при ретроградном аксональном распространении через нервные окончания кожи и слизистых оболочек при нарушении их целостности, через глаза или носоглотку.

Локализованное поражение кожи и слизистых оболочек. Летальные случаи при этой клинической картине не описываются, но в 5-10% случаев обнаруживаются неврологические последствия, число которых достигает 30% без назначения лечения. Прогноз для ребенка зависит от раннего обнаружения и начала лечения. Данная форма развивается приблизительно через 10-11 дней после родов. Для этой формы не характерно поражение внутренних органов или мозга. Однако у 24% детей обнаруживается ВПГ-ДНК в спинномозговой жидкости, что указывает на потенциальный риск инфицирования мозга.

Диагностика у беременной

Диагноз герпетической инфекции, в т. ч. генитального герпеса, ставится на основании характерной клинической картины, даже без микробиологического выделения вируса. При этом важна диф-

ференциальная диагностика с такими *инфекционными заболеваниями* как сифилис, шанкроид (мягкий шанкр), лимфогранулема венерическая, донованоз, чесотка, вирус-Zostera, а также с *неинфекционными заболеваниями* (травма, заболевание Бехцета, аллергические реакции). Когда типичные проявления инфекции минимальны и нетипичны или встречаются в других локализациях, для установления диагноза генитального герпеса необходимо проводить лабораторную диагностику. Вирус может быть обнаружен в жидкости везикул, спинномозговой жидкости, в соскобах и тонких срезах инфицированных тканей. Достоверным методом лабораторной диагностики инфекции является культуральное выделение вируса. Однако для этого нужны специализированные микробиологические лаборатории.

Разработаны более быстрые тесты по обнаружению ВПГ. Прямым доказательством активной репликации вируса является обнаружение антигенов ВПГ в биологических жидкостях или в клетках. Для этого используются серологические методы: РСК, реакция нейтрализации, РПГА, РИА, ИФА. Для выявления антигенов ВПГ широкое применение нашел метод иммунофлюоресцентной микроскопии (РИФ).

Наиболее простыми и доступными для диагностики герпетической инфекции являются цитоморфологические методы, которые позволяют выявить индуцированные вирусом морфологические изменения в клетках и тканях пораженных органов. Новым методом быстрой диагностики генитального герпеса является ПЦР, которая является высокочувствительной и специфичной.

Следует отметить, что в начале первичного эпизода вирус герпеса выделяется из язвы в 80% случаев, и в 25% — при рецидивирующей инфекции.

Тип инфекции может быть установлен путем определения специфических антител класса IgG.

Для выявления специфических антител используют классические серологические методы, а также ИФА, чувствительность которого на 2—4 порядка выше по сравнению с классическими серологическими методами.

При обнаружении IgG типа ВПГ-2 можно говорить о наличии генитальной инфекции. О первичной или рецидивирующей инфекции можно судить по сероконверсии антител. Если в острую фазу титр антител не определяется или незначителен, необходимо повторить исследование через 10-14 дней. В этом случае появление или увеличение титра антител IgG в 2, 4 раза и более позволяет сделать вывод о первичной инфекции. Не рекомендуется для диагнос-

тики первичной инфекции определять IgM-антитела, поскольку возможны перекрестные реакции с антителами гетерологичных вирусов.

О рецидивирующей инфекции можно говорить при увеличении титра антител IgG в 2-4 раза и более или появлении IgM-антител.

Диагностика у новорожденного

Ранняя диагностика является решающим фактором. Верификация диагноза герпеса не затруднена при появлении везикул или язв при подтверждении культурой вируса и по возможности быстрыми диагностическими тестами. Материал должен быть взят из разных мест в течение 12-24 часов с момента родов для определения вирусной культуры. Обнаружение ВПГ-ДНК в спинномозговой жидкости и крови при помощи высокочувствительного и точного ПЦР-теста возможно в большинстве, но не во всех случаях. Всегда желательно провести культивирование вируса из носоглотки и конъюнктивы.

Анамнез герпетической инфекции матери и отца может помочь диагностике, но его отсутствие не опровергает диагноз. Фактически в большинстве случаев (60-70%) женщины не знают о перенесенной ранее инфекции.

При энцефалите у новорожденного наблюдаются патологические изменения ЭЭГ с проявлением периодических латеральных эпилептиформных признаков в течение 2-3 дней после появления первых симптомов, а при исследовании при помощи компьютерной томографии они видны после 2-3 дней. Серологические исследования одновременно у матери и ребенка на наличие специфических типовых антител часто игнорируются. Повышенный уровень антител в организме матери по сравнению с ребенком является признаком активации герпеса в период родов, что позволяет врачу заподозрить герпетическую инфекцию. Исследование же только сыворотки новорожденных на антитела к ВПГ — неинформативно, поскольку, возможно, это могут быть материнские антитела, прошедшие через плаценту. В этом случае диагностическую ценность приобретает определение специфических IgM-антител в сыворотке новорожденного.

Лечение беременной

Антивирусная терапия при *первичном генитальном герпесе* в I—II триместрах беременности показана только женщинам с выра-

женными симптомами и в случаях, когда риск инфицирования плода высок. В случаях, когда риск инфицирования плода незначительный, применение антивирусных химиопрепаратов должно быть ограничено. В качестве антивирусной терапии используют такие препараты, как ацикловир, валацикловир, фамцикловир (и в/в пенцикловир), которые влияют на репликацию вируса, но не влияют на латентный вирус. При более легком течении рекомендуется пероральный прием препарата в дозе 200 мг 5 раз в день или 400 мг 3 раза в день в течение 7-10 дней. При наличии серьезных системных осложнений наиболее оптимальным является внутривенное введение ацикловира — 10 мг/кг 3 раза в день. Антивирусная терапия может быть проведена у беременных, которые инфицировались генитальным герпесом, на 30-34-й неделе беременности с целью подавления выраженных симптомов; при возникновении генитального герпеса после 34-й недели беременности с целью уменьшения вирусемии и снижения риска передачи вируса ребенку оправдано назначение ацикловира в дозе 400 мг 4 раза в день.

В настоящее время супрессивное лечение *рецидивирующей ВПГ-инфекции антивирусными препаратами не рекомендуется* в связи с низким риском передачи вируса ребенку, но может быть назначено при установленном повышенном риске выделения вируса: ацикловир в дозе 200 мг 4 раза в день или 400 мг 3 раза в день за 10 дней до предполагаемого срока родов. Существуют данные, согласно которым при назначении ацикловира во время беременности не обнаружены побочные воздействия на плод и ребенка. Однако тератогенность и побочные эффекты в дальнейшем не могут быть исключены.

Лечение новорожденных

Новорожденные от матерей с первичным генитальным герпесом, возникшем на ранних сроках беременности, или с рецидивом накануне родов входят в группу риска по развитию неонатального герпеса. Новорожденный, мать которого инфицировалась генитальным герпесом на 30-34-й неделе беременности, имеет наибольший риск инфицироваться. Времени для выработки достаточного количества антител от момента инфицирования до родов недостаточно: ребенок не получает материнские антитела, без которых он более подвержен заболеванию, чем ребенок, родившийся от женщины, имевшей первичный генитальный герпес до или в начале беременности. Мнения педиатров о ведении новорожденного, у которого имеется высокий риск развития неонатального герпеса, разделились. Одни

начинают противовирусную терапию при положительных результатах анализа на ВПГ и симптомах неонатального герпеса у ребенка. Другие при высоком риске заболевания рекомендуют начинать терапию сразу, не дожидаясь результатов обследования.

Новорожденным с подтвержденной герпетической инфекцией или при явном подозрении на герпес назначается лечение ациклови-ром в дозе 10 мг/кг 3 раза в день в течение 14-21 дней внутривенно, независимо от симптомов или формы заболевания, с предварительным исследованием функции почек и печени. По данным одного исследования, при продолжительном пероральном лечении ацикло-виром в дозе 300 мг 2-3 раза в день у 46% детей наблюдалась транзиторная нейтропения, и у 19% детей при внутривенном назначении препарата в больших дозах. Так как прогноз у детей с инфицированием ЦНС неблагоприятен, при этих формах неонатального герпеса рекомендуется назначение больших доз ацикло-вира (20 мг/кг 3 раза в день), что улучшает исход.

Эффективность терапии может быть повышена путем сочетанного применения ацикловира и специфического иммуноглобулина.

Профилактика

Исход воздействия герпетической инфекции на организм матери, плода и ребенка в значительной степени определяется профилактическими и лечебными мероприятиями, акушерской тактикой. Современные профилактические мероприятия включают в себя следующее. При первом посещении беременной выясняются данные о наличии герпетической инфекции в анамнезе у женщины и данные серологических исследований на ВПГ (наличие антител IgG). Если беременная «серонегативна», т. е. отсутствуют антитела как к ВПГ-1, так и к ВПГ-2, то при первом визите к врачу после наступления беременности ее партнеру желательно также провести серологические тесты на наличие антител. Если у партнера выявляются антитела и в анамнезе прослеживаются эпизоды генитального герпеса, пару предупреждают о риске заражения во время беременности и дают рекомендации по «мерам безопасного секса во время беременности».

Если беременная имеет антитела IgG к ВПГ-1 и ВПГ-2 и не имеет эпизодов генитального герпеса, то плоду вирус не угрожает.

С началом родов у пациенток с рецидивирующей формой генитальной инфекции проводится тщательное обследование наружных половых органов для обнаружения герпетических проявлений. При получении клинико-лабораторных данных, свидетельствующих об

отсутствии у беременной накануне родов герпетических поражений гениталий и выделения вируса, родоразрешение возможно через естественные родовые пути с максимально длительным сохранением плодного пузыря.

Если у беременной накануне родов обнаружены признаки свежей герпетической инфекции, риск инфицирования плода очень высок и целесообразно проведение кесарева сечения. В случае, если при первичном генитальном герпесе с момента излития околоплодных вод прошло более 4-6 часов, профилактическая ценность кесарева сечения существенно снижается.

Новорожденному сразу же после рождения с профилактической целью необходимо ввести внутримышечно иммуноглобулин с высоким титром вирусоспецифических антител, которому предшествует вирусологическое обследование. При выявлении герпетической инфекции проводится специфическая антивирусная терапия.

Женщины с активными генитальными или оральными ВПГ-проявлениями изолируются только в случаях острого заболевания, разрешаются кормление грудью и уход за ребенком с соблюдением гигиены рук. Ребенок, подвергшийся контакту, наблюдается в течение 4-6 недель. Лечение должно быть назначено незамедлительно при появлении клинических или неврологических признаков инфекции.

На данный момент не существует данных значимости профилактического назначения ацикловира детям, подвергшимся контакту. Однако антивирусное лечение может быть назначено младенцам, матери которых имели первичную генитальную герпетическую инфекцию в родах или в последние недели беременности.

Выводы

1. Во всех странах мира наблюдается рост числа заболеваний, вызываемых вирусом простого герпеса.
2. Вирус простого герпеса передается от инфицированного человека к человеку в результате непосредственного контакта с генитальными или оральными выделениями инфицированного.
3. После попадания в организм вирус может находиться в латентной форме, а может активизироваться и вызывать рецидивирующее течение.
4. Первичная генитальная инфекция может протекать бессимптомно.
5. Типичным клиническим проявлением генитальной герпетической инфекции являются герпетические пузырьки, которые со-

проводятся болевыми ощущениями, дизурией, обильными выделениями и локальной лимфаденопатией.

6. Клинически проявившийся эпизод герпеса может быть настоящей первичной инфекцией или, в большинстве случаев, рецидивирующей инфекцией.

7. Во время беременности большинство случаев первичной генитальной инфекции не сопровождается симптомами или признаками, характерными для герпеса, однако возможны и тяжело протекающие, диссеминированные ВПГ-инфекции с поражением ЦНС, печени, легких и других органов.

8. Плацента является эффективным барьером и предотвращает внутриутробное инфицирование плода, поэтому врожденные инфекции являются редкими (5%).

9. В 90% случаев передача вируса происходит во время родов при контакте новорожденного с инфицированным родовым каналом и очень редко — восходящим путем после преждевременного разрыва плодного пузыря.

10. Риск инфицирования ребенка, родившегося от матери, перенесшей герпетическую инфекцию в последние недели беременности, является высоким. При первичном инфицировании матери накануне родов возможность передачи инфекции составляет 30-50%, во время рецидива эта вероятность — 1-5%.

11. ВПГ-2 является основной причиной неонатального герпеса и вызывает серьезные неврологические повреждения у выживших детей. ВПГ-1-инфекция характеризуется легким течением заболевания и лучшим прогнозом.

12. Перинатальные герпес-вирусные инфекции в 50% случаев протекают в диссеминированной форме; в неврологической форме (менингоэнцефалит) — в 30%; в виде поражения кожи и слизистых — в 20%.

13. Достоверным методом лабораторной диагностики герпетической инфекции является выделение вируса или его антигенов, однако следует отметить, что в начале первичного эпизода герпеса вирус выделяется из язвы в 80% случаев, и в 25% — при рецидиве инфекции.

14.0 первичной или рецидивирующей инфекции можно судить по сероконверсии антител. Если в острую фазу наблюдается появление или увеличение титра антител IgG в 2-4 раза и более (при отсутствии или незначительном титре в предыдущих исследованиях), то это позволяет сделать вывод о первичной инфекции. При увеличении титра антител IgG (в случае обнаружения в предыду-

щих исследованиях) в 2-4 раза и более или появлении IgM-антител можно говорить о рецидивирующей инфекции.

15. Диагноз герпетической инфекции, в т. ч. генитального герпеса, ставится на основании характерной клинической картины, даже без микробиологического выделения вируса.

16. Диагностика герпеса у новорожденного основывается на клинических симптомах, обнаружении антигена или выделении вируса из носоглотки, конъюнктивы, спинномозговой жидкости или в крови, а также данных анамнеза матери.

17. Антивирусная терапия при **первичном генитальном герпесе** в I—II триместрах беременности может быть проведена только в том случае, если необходимость лечения матери превышает риск для плода, и эта терапия показана только женщинам с выраженными симптомами.

18. Антивирусная терапия может быть проведена у беременных, которые инфицировались генитальным герпесом на 30-34-й неделе беременности, с целью подавления выраженных симптомов, а также при возникновении генитального герпеса после 34-й недели беременности с целью уменьшения вирусемии и снижения риска передачи вируса ребенку.

19. В настоящее время супрессивное лечение у беременных рецидивирующей ВПГ-инфекции антивирусными препаратами проводить не рекомендуется в связи с низким риском передачи вируса ребенку.

20. Новорожденным с подтвержденной герпетической инфекцией или при явном подозрении на герпес проводится лечение ацикловиром внутривенно, независимо от симптомов или формы заболевания, с предварительным исследованием функции почек и печени.

21. Если у беременной накануне родов обнаружены признаки свежей герпетической инфекции, риск инфицирования плода очень высок и целесообразно проведение кесарева сечения. Новорожденному сразу же после родов с профилактической целью необходимо внутримышечно ввести иммуноглобулин с высоким титром вирусоспецифических антител (после забора материала на вирусологическое исследование).

5.5. ПАРВОВИРУС В19

Парвовирус В19 хорошо известен как причина инфекционной эритемы — легко протекающей вирусной экзантемы. Преимущественно встречается у детей. Серологические проявления болезни у

детей в возрасте менее пяти лет встречаются от 2-9% и возрастают до 15-30% у детей в возрасте от 5 до 18 лет. От 30 до 60% взрослых серопозитивны в отношении IgG к вирусу B19.

Парвовирус B19 был выявлен в 1975 году в плазме здоровых доноров и идентифицирован как возбудитель острой инфекционной эритемы в 1983 году. Вскоре после этого было установлено, что если инфекция отмечается в период беременности, то вирус может передаваться плоду трансплацентарно, вызывая анемию, водянку или даже гибель плода. Пороки развития у внутриутробно инфицированных детей не встречаются, однако описано несколько случаев определенных отклонений у таких детей при рождении.

Инфекция, вызванная парвовирусом B19, ассоциируется с широким спектром гематологических и негематологических осложнений у взрослых. Эпидемии инфекции B19 наблюдаются в конце зимы, весной или в начале лета. Во время локальной вспышки заболеваемость у восприимчивых взрослых внутри семьи составляет приблизительно 50% и 20-30% — среди персонала детских учреждений и начальных школ. Нозокомиальные инфекции в больницах относительно редки, но имеют значение для беременных пациенток, беременных сотрудниц медицинских учреждений и особенно для пациентов с иммуносупрессией.

Этиология

Парвовирус B19 относится к семейству вирусов Parvovirus (рода эритровирусов). К этому роду относится открытый недавно парвовирус, патогенный для обезьян. Однако парвовирусы, циркулирующие в организме животных, для человека незаразны.

Парвовирусы — это мелкие вирусы сферической формы со средним диаметром 21 нм и геномом, представляющую ДНК. Вирусный капсид включает 2 структурных протеина, которые индуцируют образование антител. Кроме того, имеются 3 неструктурных протеина, которые способствуют репликации вируса и цитотоксичности.

Эта инфекция передается воздушно-капельным путем через выделения дыхательных путей, но возможно заражение контактным путем через руки, а также через кровь и ее препараты. Инкубационный период длится от 4 до 14, иногда — до 21 дня. Виремическая фаза начинается на пятый-шестой день после заражения и достигает пика приблизительно за 3-4 дня до появления сыпи или у лиц без симптомов — до образования IgM-антител. Человек, зараженный инфекционной эритемой, опасен для окружающих с 5-го по 10-й день после контакта, но до появления сыпи или артралгии.

IgM- и IgA-антитела выявляются через 1-3 дня после появления экзантемы, а IgG-антитела — через 2-4 дня после этого. IgM сохраняются в крови 4-12 недель, IgA-антитела обнаруживают в течение более длительного времени, IgG — обычно остаются в организме на всю жизнь.

Вирус проявляет выраженный тропизм к клеткам-предшественникам эритроцитов (эритробластам), в которых он литически размножается. Эти клетки-мишени более широко представлены в тканях развивающегося плода и сконцентрированы преимущественно в печени, костном мозге и селезенке. Литическое размножение вируса наряду с торможением эритропоэза и сокращением продолжительности жизни эритроцитов у плода до 45-70 дней могут обуславливать сильное падение уровня ретикулоцитов и гемоглобина.

Нарушение образования эритроцитов, отсутствие ретикулоцитов приводит к возникновению анемии средней и тяжелой степени, развитию гипоксемии и врожденной сердечной недостаточности. Некоторые авторы показали, что парвовирусы имеют сродство к клеткам миокарда и способствуют развитию миокардитов, вследствие чего развивается сердечная недостаточность. Отек и накопление жидкости в серозных полостях возникают из-за повышения проницаемости капилляров вследствие повреждающего действия гипоксии. У детей с нормальной иммунной системой инфекция имеет тенденцию к самостоятельному обратному развитию и приводит к массивной кратковременной виремии. Инфекция В19 может отличаться более выраженной персистенцией у детей с поврежденной или пораженной иммунной системой, а также у незрелого плода, когда последняя еще не полностью развита.

Клиническая картина

У детей инфекция В19 вызывает инфекционную эритему, которая напоминает легкую форму краснухи. Типичная картина болезни при первичном инфицировании: повышение температуры, головные боли, зудящая эритема в виде бабочек на щеках. Далее сыпь распространяется на шею, туловище, ягодицы и конечности, причем она может быть как узелковой, так и пузырьковой и изредка сопровождается зудом. В основном сыпь проходит в течение 10 дней, но часто отмечаются ее рецидивы, спровоцированные различными факторами, включая изменения температуры, солнечный свет, эмоциональное напряжение. У взрослых клинические проявления могут быть от бессимптомных до достаточно тяжелых,

и экзантема встречается редко. Возможны легкие симптомы: внезапно появляющиеся симметричные полиартритные симптомы или полиартралгии, особенно мелких суставов.

В 1989 году английскими учеными была описана вспышка инфекции В19 среди населения. В этом случае отмечались следующие проявления: сыпи — в 34% случаев; выраженные «гриппоподобные» симптомы — в 59%; симметричная полиартропатия — в 48%; отсутствие симптомов — в 26% случаев. У женщин инфекция протекала тяжелее, чем у мужчин; у 15% наблюдался комплекс симптомов продолжительностью более 2-х месяцев.

Инфекция В19 представляет опасность для больных с заболеваниями крови и иммунодефицитными состояниями. У пациентов, страдающих серповидно-клеточной анемией и другими хроническими гемолитическими анемиями, развивается транзиторный ап-ластический криз. При персистирующей инфекции у пациентов с иммунологической недостаточностью может возникнуть тяжелая продолжительная анемия.

Врожденная инфекция

Приблизительно у 50% женщин репродуктивного возраста отсутствуют В19-специфические антитела, и поэтому они могут быть восприимчивы к этой инфекции во время беременности. По данным американских исследователей, приблизительно у 1% беременных женщин были выявлены IgM к **В19**, свидетельствующие о недавней инфекции.

Считается, что вероятность внутриутробного инфицирования плода незначительна. У большинства женщин, перенесших инфекцию В19, отмечается нормальный исход беременности. По данным литературы, в 85-90% случаев плод не поражается, что можно объяснить нейтрализацией вируса антителами. Частота передачи вируса В19 плоду через плаценту составляет 33%. По данным других авторов, как при выраженной, так и при бессимптомной инфекции у матери зарегистрированы случаи гибели плода в 16-25% случаев.

Клинические проявления врожденного инфицирования варьируют и зависят от срока беременности, в котором произошло инфицирование. У инфицированных вирусом В19 женщин частота внутриутробной гибели плода в первые 18 недель беременности составляет около 5% . Промежуток времени между инфицированием матери и гибелью плода нередко составляет 4-5 недель, но иногда может длиться до 11 недель.

Характерным проявлением внутриутробной инфекции во втором триместре беременности является неиммунологическая водянка плода, которая может быть причиной его гибели. Информация об исходах инфекции В19 в третьем триместре беременности является достаточно ограниченной. Имеются единичные сообщения об антенатальной гибели плода в эти сроки беременности.

Врожденная инфекция В19 может не иметь никаких клинических проявлений.

Инфекция у новорожденного

Парвовирус В19 в неонатальный период наблюдается крайне редко. Могут отмечаться тромбоцитопения, кардиомиопатия, нарушение функции печени. Последствий В19-инфекции у новорожденного пока не выявлено.

Диагностика у беременных

Острую инфекцию, вызванную парвовирусом В19, можно заподозрить у беременных женщин с соответствующим контактом в анамнезе и особенно при описанной симптоматике. Для гематологической картины типичны кратковременное снижение концентрации гемоглобина, а также транзиторная ретикулоцито- и тромбоцитопения.

Лабораторную диагностику проводят главным образом посредством определения антител. Количественное определение IgM-антител к В19 необходимо для диагностики недавно развившейся инфекции. Исследование IgA-антител малоэффективно в серологической диагностике острых инфекций. Количественные показатели IgG к В19 определяют в целях получения доказательства ранее перенесенной инфекции и наличия иммунитета.

Серологический диагноз устанавливается методом ELISA, иммунофлюоресцентным с рекомбинантными антигенами. В качестве дополнительного теста — при возникновении вопросов и для уточнения времени инфекции — помимо прочих, применяют иммуно-блот-тест и тест на авидность.

Для подтверждения серологических тестов на В19 вирус могут быть использованы тесты по выявлению антигена. Из-за дефицита клеточных культур для выращивания вируса В19 последний определяют посредством выявления его генома. Наиболее чувствительный метод — ПЦР с пределом чувствительности 1000-2000 геномных копий на 1 мл.

Надежным средством для обнаружения вируса является электронная микроскопия, поскольку при данной инфекции часто отмечается В19-виремия, и достаточное количество частиц вируса может быть определено визуально.

Реакция вируса В19 в тестах по определению антигена может быть снижена или блокирована за счет одновременного присутствия специфических антител в пробах сыворотки или тканей.

Диагностика врожденной инфекции

Показаниями для пренатальной диагностики служат необычные данные ультразвуковых исследований у беременных женщин с острой инфекцией, доказанной клиническими и/или серологическими методами. Так как в большинстве случаев вирус не осложняет течение беременности, то проводят только сонографический контроль за развитием плода. В случае, если обнаруживаются признаки начинающейся водянки плода, рекомендуются инвазивные методики. Повышение альфа-фетопротеина в материнской крови может быть дополнительным маркером для раннего выявления водянки плода, но этот метод не является основным.

Определение внутриутробной инфекции происходит, в первую очередь, путем обнаружения вируса в околоплодных водах, в фетальной крови или в пунктате асцитической жидкости. Забор околоплодных вод возможен до 16-й недели беременности, забор фетальной крови — начиная с 17-й недели.

Тест на IgM-антитела, по сравнению с ПЦР в пренатальной диагностике, имеет более низкую частоту выявления. Незрелый плод не вырабатывает IgM-антитела к парвовирусу **В19** в такой концентрации, при которой можно было бы их обнаружить в его крови. Определение IgM-антител к В19 при наличии симптоматики у плода были выявлены только в 20% случаев, а при отсутствии симптоматики — только в 12% случаев (результаты лабораторных исследований проф. Enders по 177 анализам, проведенным в рамках пренатальной диагностики по состоянию на июнь 1997 г.).

Однако в организме плода, в отличие от иммунокомпетентного взрослого, вирус В19 достаточно часто персистирует — иногда в высоких титрах. Поэтому при подозрении на внутриутробное инфицирование необходимо исследовать кровь плода на наличие вируса В19 с помощью прямых методов: ДНК-гибридизация или ПЦР. Очень редко определение вируса в околоплодных водах может давать ложноположительные результаты.

При выкидышах или гибели плода в результате материнской инфекции необходимо проводить исследование плаценты и тканей плода на наличие В19.

Диагностика у новорожденного

Диагностику проводят главным образом посредством определения IgM-антител к В19. Но очень часто имеют место отрицательные результаты. В этих случаях ребенка обследуют в возрасте 1 год. К этому времени титры антител, пассивно переданных плоду от матери, падают до невыявляемого уровня и при наличии инфекции определяются собственные антитела.

Наличие ДНК вируса В19 выявляют дополнительно при сомнительных серологических результатах и преимущественно для обнаружения взаимосвязи между фетальной В19-инфекцией и отклонениями у ребенка, а также при осложнениях после постнатальной инфекции, обусловленной В19. Материалом для проведения прямых тестов на обнаружение вируса В19 может быть пуповинная кровь, глоточные мазки и другие пробы, взятые у новорожденного.

Лечение

Специфического лечения парвовируса нет. Проведенные исследования показали эффективность внутривенных инъекций нормального иммуноглобулина при лечении персистирующей В19-инфекции у больных с ослабленным иммунитетом.

У плода с водянкой осуществляют кордоцентез и заменные переливания крови. Однако надо иметь в виду, что такие инвазивные методы приводят к гибели плода в 1% случаев даже тогда, когда помощь оказывают высококвалифицированные специалисты. Известно, что некоторые плоды могут выжить даже при отсутствии лечения В19-инфекции и что избыточно активные терапевтические вмешательства могут принести больше вреда, чем пользы.

Профилактика

Предупреждение В19-инфекции у плода путем проведения рутинного пренатального скрининга нецелесообразно. Специфические меры предупреждения инфекции касаются отдельных беременных (или планирующих беременность) женщин, которые могут иметь контакт с больными детьми как дома, так и на работе.

Поэтому в данном случае обоснована серологическая оценка восприимчивости женщины к В19-инфекции. Если женщина имеет IgG-антитела к В19 инфекции, то нет риска инфицирования. В случае отсутствия IgG-антител к В19-инфекции женщина восприимчива к инфекции и поэтому она должна избегать контакта с больными детьми. Степень риска инфицирования повышается по мере увеличения числа контактов с инфицированными детьми, причем она обратно пропорциональна возрасту этих детей.

При подтверждении В19-инфекции при беременности следует сообщать пациентам о том, что В19 может в редких случаях вызывать неблагоприятный исход беременности.

При инфицировании беременной женщины в первые 20 недель беременности риск спонтанного аборта или гибели плода выше, чем при отсутствии инфекции, но абсолютный риск неблагоприятного исхода не очень велик (менее 10%). Согласно имеющимся данным, вирус В19 не вызывает пороков развития плода, поэтому нет оснований для прерывания беременности по медицинским показаниям. Кроме того, даже в тех случаях, когда вирус В19 вызывает какие-либо осложнения беременности, это неблагоприятное влияние не повторяется при последующих беременностях. В этих случаях целесообразна ультразвуковая диагностика, а при необходимости — пренатальная инвазивная диагностика.

При инфицировании беременной женщины после 20-й недели беременности абсолютный и относительный риск неблагоприятных эффектов ниже, чем в ранние сроки беременности.

Пассивная профилактика. Пассивная профилактика иммуноглобулином принципиально возможна до и в ранние сроки после контакта (почти все иммуноглобулиновые препараты содержат IgG-антитела в различной концентрации).

Активная профилактика. С этой целью разработана вакцина с рекомбинантным протеином и синтетическими пептидными антигенами для индуцирования нейтрализующих антител.

Выводы

1. Парвовирус В19 хорошо известен как причина инфекционной эритемы — легко протекающей вирусной экзантемы, которая обычно встречается у детей.

2. Эта инфекция передается воздушно-капельным путем через выделения дыхательных путей, но возможно заражение контактным путем через руки, а также через кровь и ее препараты.

3. У детей инфекция В19 вызывает инфекционную эритему — заболевание, напоминающее легкую форму краснухи. У взрослых клинические проявления могут быть от бессимптомных до достаточно тяжелых. Дополнительными типичными проявлениями инфекционной эритемы у взрослых являются артралгии и артриты.

4. Вирус может передаваться плоду трансплацентарно, вызывая анемию, водянку или даже гибель плода.

5. Парвовирус В19 в редких случаях вызывает неблагоприятный исход беременности.

6. Диагноз В19-инфекции при беременности должен основываться на обнаружении у матери IgM-антител к В19.

7. Определение внутриутробной инфекции происходит, в первую очередь, путем обнаружения вируса в околоплодных водах, в фетальной крови или в пунктате асцитической жидкости плода.

8. Диагностику у новорожденного проводят главным образом посредством определения IgM-антител к В19. Обнаружение ДНК вируса В19 дополнительно выявляют при сомнительных серологических результатах и преимущественно для установления взаимосвязи между фетальной В19-инфекцией и отклонениями у ребенка, а также при осложнениях после постнатальной инфекции, обусловленной В19.

9. В случае инфицирования беременной женщины в первые 20 недель беременности риск спонтанного аборта или гибели плода выше, чем при отсутствии инфекции, но абсолютный риск неблагоприятного исхода не очень велик (менее 10%).

10. Согласно имеющимся данным, вирус В19 не вызывает пороков развития плода, поэтому нет оснований для прерывания беременности по медицинским показаниям.

11. Специфического лечения парвовируса нет. Проведенные исследования показали эффективность внутривенных инъекций нормального иммуноглобулина при лечении персистирующей В19-инфекции у больных с ослабленным иммунитетом.

12. Беременных женщин, которые имели контакт с больными, следует тестировать на IgM- и IgG-антитела к В19.

5.6. ВИРУС ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ — ОПОЯСЫВАЮЩЕГО ЛИШАЯ

Ветряная оспа (варицелла) представляет собой первичное инфицирование Varicella-Zoster-вирусом.

Ветряная оспа — широко распространенная детская инфекция, обычно имеющая благоприятный исход. Первичная инфекция у взрослых встречается довольно редко. Серологические исследования показали, что в странах с умеренным климатом иммунитет к ветряной оспе имеется более чем у 90% взрослого населения. Более тяжелое течение заболевания наблюдается при инфицировании во взрослом возрасте и у некоторых групп детей (например, страдающих лейкозом или разными видами иммунодефицита). В США смертность среди детей составляет 1 на **100** тысяч, а среди взрослых — 31 на **100** тысяч.

Частота случаев ветряной оспы у беременных составляет 7 на 10 000 беременностей. Следует отметить, что у беременных женщин высок риск развития осложнений данной инфекции и возникает угроза инфицирования плода. Если инфицирование происходит в течение первых 5 месяцев беременности, то в некоторых случаях это приводит к характерной патологии — синдрому врожденной ветряной оспы. В случае инфицирования беременной накануне родов новорожденный подвергается риску развития тяжелой или фатальной инфекции.

Опоясывающий лишай (Herpes-Zoster) — результат реактивации вируса Varicella-Zoster. Приблизительно у **10-20%** населения отмечается эпизод опоясывающего лишая в течение жизни, причем его частота неуклонно увеличивается с возрастом. Опоясывающий лишай является болезнью пожилых и иммуноскомпрометированных людей. Частота развития опоясывающего лишая при беременности составляет приблизительно 0,5 на **10 000** беременных. Убедительные доказательства того, что опоясывающий лишай у беременной женщины создает опасность для плода, в настоящее время отсутствуют.

Этиология

Возбудителем ветряной оспы и опоясывающего лишая является Varicella-Zoster virus, который принадлежит к группе ДНК-герпес-вирусов. Вирусологические исследования показали идентичность инфекционных агентов при Varicella-Zoster и Herpes-Zoster, Вирус нестойкий, во внешней среде погибает через несколько минут, но длительно сохраняется при низких температурах. Как было указано выше, ветряная оспа (варицелла) представляет собой первичное инфицирование Varicella-Zoster-вирусом и сопровождается вiremией.

Глава 5

Опоясывающий лишай (Herpes-Zoster) — результат реактивации вируса Varicella-Zoster, находившегося в латентной стадии в ганглиях нервных окончаний. Заболевание Varicella-Zoster протекает без фазы виремии и не связано с повышенным риском заболевания для ребенка.

Патогенез

Вирус ветряной оспы передается либо путем прямого контакта с везикулярной жидкостью, либо воздушно-капельным путем. Контакт с больным ветряной оспой чреват высоким риском трансмиссии при его проживании в том же доме или при контакте «лицом к лицу» более пяти минут, или на небольшом отдалении в течение часа. Транзиторные контакты не составляют большого риска. Около 20% инфицированных индивидуумов не подозревают о перенесенной инфекции.

Репликация вируса происходит в локальных лимфатических узлах, а затем, после короткой фазы виремии (через несколько дней), — в отдаленных узлах. После этого наступает стадия вторичной виремии, в результате которой через 10-21 день после экспозиции появляются характерные везикулы на коже и слизистых оболочках. Проникая в нервную систему, вирус не только локализуется в пределах периферического нейрона, но и распространяется на другие отделы центральной нервной системы. При внедрении его в двигательные клетки и корешки возникает картина миотрофического радикулоплексита; в серое вещество спинного мозга — миелитического синдрома; в ликворную систему — менингоградикулонеурита или серозного менингита.

Патоморфологические и вирусологические исследования свидетельствуют о том, что вирус Varicella-Zoster широко диссеминирует по организму. Слабая репликация происходит одновременно и в других тканях, но это редко приводит к появлению серьезных осложнений. Если осложнения все же развиваются, то чаще всего поражаются такие органы, как легкие и головной мозг.

Клиническая картина

Ветряная оспа

После 1-2 виремии и инкубационного периода (3 недели) появляется характерная симптоматика с повышением температуры тела, тошнотой и типичной папуло-везикулярной сыпью, которая

появляется без какой-либо последовательности на различных частях тела, включая волосистую часть головы и слизистые оболочки, и сопровождается зудом. Сыпь проходит следующую метаморфозу: розовые пятна диаметром 2-4 мм превращаются в папулы в течение нескольких часов, а затем в везикулы, наполненные прозрачным содержимым. Везикулы имеют различную величину и однокамерное строение. В течение этой стадии вирус присутствует в везикулярной жидкости, на коже, частично — в на-зофарингиальной слизи. После вскрытия везикулы подсыхают и образуют коричневые корочки, которые отпадают через 1-3 недели. Рубцы остаются редко.

Сыпь при ветряной оспе имеет полиморфный характер, т. к. высыпания появляются неодновременно, и на теле сразу можно видеть пятна, папулы, везикулы и корочки. Чем обильнее высыпания, тем тяжелее общие проявления инфекции (лихорадка, головная боль, нарушение сна и т. д.). Тяжелые формы болезни с обильными высыпаниями, наличием гангренозных, геморрагических элементов сыпи, высокой лихорадкой и поражением внутренних органов встречаются у взрослых людей и детей с ослабленным иммунитетом, в том числе и у новорожденных. Вероятность тяжелых осложнений возрастает также в тех случаях, когда инфицирование происходит во взрослом возрасте.

Осложнения включают вторичную бактериальную инфекцию кожи, а также энцефалит, менингит, миокардит, гломерулонефрит, артрит, надпочечниковую недостаточность, дисфункцию печени, тромбоцитопеническую пурпуру. Серьезным осложнением является пневмония, которая представляет значительный риск в развитии угрожающих жизни осложнений (дистресс-синдром у взрослых).

Для беременной в большинстве случаев опасность представляет не сама инфекция, а вызываемые специфические осложнения, особенно пневмония. Частота материнской смертности в этом случае составляет 41%. Поэтому важно вовремя диагностировать пневмонию и быстро начать этиологическую терапию.

Респираторный тракт в инфекционный процесс вовлекается:

- транстрахеальным путем — при миграции воздуха в нижние отделы дыхательных путей;
- гематогенным путем — при диссеминации из мест кожных поражений.

Первые симптомы пневмонии: кашель, одышка, тахипноэ появляются через 1-7 дней после появления генерализованных высыпаний. Мокрота вначале белого цвета, а затем она приобретает

красноватый оттенок. При этом отмечается болезненность в области грудной клетки, что связано с плевритом. В плевральных полостях может скапливаться геморрагическая жидкость.

Аускультативно и при рентгенографии определяется картина пневмонии, плеврита. При варицельной пневмонии происходит деструкция эпителия трахей и бронхов. Толстостеночные фибриновые гнойные пробки выстилают внутреннюю поверхность глотки, гортани, трахеи, что может привести к дыхательной недостаточности, и возникает опасность гипоксемии.

Разрешение пневмонии наступает через 7 дней. Летальный исход наступает при развитии дыхательной недостаточности, пневмоторакса, бактериальной суперинфекции, прогрессирующего фиброза легких.

Опоясывающий лишай

Заболеванию обычно предшествует ветряная оспа в анамнезе.

Клинически по ходу нервов появляются высыпания, очень болезненные. Среди признаков генерализации инфекции: головная боль, тошнота, вялость, лихорадка, региональная лимфаденопатия. Сыпь появляется поэтапно: розеола, макула, папула, через 12-24 часа — везикула, прогрессирующая через 72 часа в пустулы. Опустошение пустул происходит через 7-8 дней, на месте их образуются язвочки, которые исчезают через 2-3 недели. Кожа поражается по ходу нервных окончаний сегментарно, в основном с одной стороны, реже — с двух. Одним из ведущих симптомов заболевания являются неврологические расстройства, как правило, в виде болевого синдрома, который чаще всего возникает за 1-2 дня до появления высыпаний. Боли обычно носят интенсивно жгучий характер, зона их распространения соответствует корешкам пораженного ганглия. Болевой синдром усиливается в ночной период времени и под влиянием самых различных раздражителей (холодо-вых, тактильных, барометрических) и нередко сопровождается вегето-сосудистой дистонией по гипертоническому типу. Кроме того, у пациентов отмечаются объективные расстройства чувствительности: гиперестезии, гипостезии, анестезии.

Не всегда у пациентов интенсивность болевого синдрома соответствует тяжести кожных проявлений. У некоторых, несмотря на тяжелую гангренозную форму заболевания, боли бывают незначительными и кратковременными. В противоположность этому у ряда больных наблюдают длительный и интенсивный болевой синдром при минимальных кожных проявлениях. Возможно при-

соединение явлений кератита, ирита, эндокардита, менингоэнцефалита.

При беременности Herpes-zoster возникает вследствие нарушения механизма иммунного ответа и протекает типично. Исход опоясывающего лишая у беременных женщин сходен с таковым у небеременных.

Врожденная инфекция

Неблагоприятное влияние инфекции на плод зависит от срока инфицирования и тяжести инфекции у матери. Основной путь передачи инфекции — трансплацентарный. Антитела к вирусу ветряной оспы обнаруживаются у матери на 4-5-й день после появления сыпи. Антитела класса IgG проникают через плаценту и обеспечивают защиту новорожденного. Чем больше промежуток времени с момента инфицирования беременной до родов, тем менее серьезными являются клинические проявления у новорожденных.

В настоящее время нет данных о том, что неосложненная ветряная оспа во время беременности обуславливает повышенный риск выкидыша или мертворождения. Однако спонтанный аборт может возникать при развитии пневмонии или какого-либо лихорадочного состояния у беременной. Если женщина болеет ветряной оспой в течение первых 20 недель беременности, это может привести к развитию патологии плода, известной как синдром врожденной ветряной оспы.

Если инфицирование матери произошло во второй половине беременности, за месяц до родов, дети рождаются без повреждений, но у них есть риск развития герпес-зостера в первые дни жизни. Если беременная инфицируется за 2-3 недели до родов, ребенок рождается с признаками ветряной оспы, но в некоторых случаях дети рождаются здоровыми.

Серьезные повреждения возникают у детей, матери которых инфицировались за 4 дня (или менее) до родов. Этого времени недостаточно для того, чтобы в крови матери выработались антитела, несущие защиту плоду. В случае инфицирования матери в период родов новорожденный подвергается риску развития тяжелой или фатальной инфекции.

Синдром врожденной ветряной оспы, был впервые описан в 1947 году. Это заболевание встречается редко. Согласно имеющимся данным, риск его развития в первые 20 недель беременности составляет 3,5%. К дефектам, выявляемым при синдроме врожденной ветряной оспы, относятся:

— кожные повреждения (участки рубцевания кожи с четким распределением дерматомы);

— гипоплазия костей и мышц конечностей, где имеются рубцо-вые изменения кожи;

— неврологические поражения, в том числе микроцефалия, умственная отсталость и дисфункция сфинктеров кишечника и мочевого пузыря;

— поражения глаз (хориоретинит, катаракта, микрофтальмия).

В отличие от ветряной оспы при заболевании опоясывающим лишаем пороков развития плода не наблюдается, так как у матери имеются специфические антитела IgG и нет вiremии. Прогноз для плода хороший.

Инфекция у новорожденного

Ветряная оспа у новорожденного встречается редко. Инфицирование ребенка в большинстве случаев происходит от матери либо при трансплацентарной передаче вируса незадолго до родов, либо в послеродовом периоде. Ветряная оспа развивается у 45% новорожденных при инфицировании матери, у 13% инфицирование не приводит к появлению симптомов.

У новорожденного ветряная оспа проявляется типичной сыпью. Если мать болеет ветряной оспой на последнем месяце беременности, младенец может родиться с везикулами или у него появляется сыпь через несколько дней после рождения. Интервал между появлением сыпи у матери и у младенца может составлять 1-2 дня. Это позволяет предположить, что в некоторых случаях происходит трансплацентарная передача инфекции во время первичной вiremии у беременной. Однако подобные случаи встречаются редко; и в большинстве случаев сыпь у младенца появляется через 8 и более дней после того, как она появилась у матери. Минимальный инкубационный период при постнатальной инфекции равен 8 дням, поэтому появление сыпи в течение первых 7 дней указывает на врожденную инфекцию.

Исход для новорожденного, инфицированного вирусом Herpes-zoster от матери, в значительной мере зависит от того, насколько велик промежуток времени между появлением сыпи у матери и родами. Заболевание у младенцев наиболее тяжело протекает в тех случаях, когда сыпь у матери появляется в период от 5 дней до родов и в течение двух дней после родов. При тяжелом течении ветряной оспы у младенцев появляются высокая температура, пневмония и геморрагические высыпания на коже. Летальный исход

обычно является следствием тяжелой пневмонии. При патолого-анатомическом исследовании обнаруживаются признаки обширного поражения внутренних органов. Показатель летальности у младенцев, заболевших ветряной оспой в период наибольшего риска, согласно имеющимся данным, равен 30%.

Проявление материнской инфекции более чем за 5 дней до родов является доброкачественной формой заболевания у новорожденного. У инфицированных младенцев в этот период болезнь обычно протекает в легкой форме со слабовыраженными кожными проявлениями и симптомами общего характера. Инфекция может протекать абсолютно бессимптомно, хотя у матери обнаруживаются высокие титры антител.

Если новорожденный перенес ветряную оспу (независимо от пути инфицирования — трансплацентарно или в постнатальном периоде), то в детском возрасте он может заболеть опоясывающим лишаем. Такой рецидив возможен в течение нескольких месяцев после первичной инфекции. Клиническое течение опоясывающего лишая после ветряной оспы у новорожденного сходен с таковым у взрослых, хотя боль в этих случаях не является преобладающим симптомом.

Данные о том, что опоясывающий лишай у матери в перинатальный период может вызвать передачу вируса младенцу, отсутствуют.

Диагностика у беременной

Диагностика ветряной оспы и опоясывающего лишая основывается на типичной клинической картине заболевания и данных лабораторной диагностики. Клинический диагноз ветряной оспы можно подтвердить серологическими методами путем обнаружения четырехкратного нарастания титров антител в парных сыворотках и определением специфических IgM-антител к вирусу ветряной оспы. IgG- и IgM-антитела появляются через 2-5 дней после возникновения сыпи, их уровни достигают пика через 3-5 дней, затем титры IgM-антител снижаются, и через несколько месяцев эти антитела уже не обнаруживаются; IgG-антитела персистируют в течение всей жизни. Уровни антител можно достоверно определить с помощью реакции связывания комплемента (РСК), иммунофлюоресценции (РИФ) и иммуноферментными методиками (ИФА). Нарастание титров IgG-антител может быть у пациентов с первичными поражениями, вызванными вирусом простого герпеса, а также у пациентов с опоясывающим лишаем.

Лабораторное подтверждение наличия ветряной оспы можно осуществлять путем идентификации вируса ветряной оспы в жидкости везикул и в культуре ткани. Частицы вируса эффективно выявляются путем электронной микроскопии. Обнаружение специфических антигенов в везикулярной жидкости методом меченных флюоресцином антител (РИФ) осуществляется гораздо быстрее. Выделять вирус в биологических жидкостях и тканях возможно с помощью ПЦР.

Диагностика врожденной инфекции

Инфекция плода подтверждается обнаружением вирусной ДНК при помощи ПЦР в околоплодных водах, крови плода или ворсинах хориона, или определением антител класса IgM в крови плода. Однако эти тесты могут иметь ложноотрицательные результаты. Сообщения об антенатальной диагностике врожденной инфекции ветряной оспы путем выявления специфических IgM-антител в крови плода отсутствуют.

В отличие от краснухи, пренатальная лабораторная диагностика инфекции ветряной оспы не является достоверной. Диагностическую значимость приобретает УЗИ-диагностика путем выявления признаков врожденных аномалий плода при материнской инфекции ветряной оспы.

Диагностика у новорожденного

Для подтверждения неонатальной инфекции используют определение специфических IgM-антител. У некоторых IgM-негативных больных ретроспективные доказательства врожденной инфекции были получены путем выявления персистенции специфических IgG-антител в течение первого года жизни. Попытки выделить вирус у младенцев с синдромом врожденной ветряной оспы обычно оказываются безуспешными.

Лечение

За беременными женщинами, болеющими ветряной оспой, должно быть установлено тщательное наблюдение с тем, чтобы в случае выявления поражения легких можно было начать раннее лечение ацикловиром.

Применение антивирусных препаратов во время беременности основано на оценке риска и пользы. Ацикловир проникает через

плаценту в неизмененном виде путем пассивной диффузии и концентрируется в околоплодных водах. Выводится он через почки плода. Концентрация этого препарата в грудном молоке в три раза выше, чем в плазме. При назначении ацикловира во время беременности нельзя исключить возможность нежелательных последствий для плода, хотя на опытах с животными и в исследованиях на людях не обнаружено доказательств токсического воздействия. Предпочтительно внутривенное введение препарата, так как всасывание при пероральном применении является недостаточным. Валацикловир лучше всасывается при пероральном назначении препарата. Его токсического воздействия на плод не обнаружено, хотя число исследованных беременных женщин меньше, чем в случаях назначения ацикловира. Имеется меньше всего информации о назначении фамцикловира беременным женщинам.

Взвешивая степени риска и пользы противовирусного лечения, важным фактором является наличие или риск развития пневмонии. При наличии осложнений ветряной оспы рекомендуется назначение ацикловира. Большинство авторов рекомендуют внутривенное введение ацикловира (400-500 мг или 10 мг/кг или 500 мг каждые 8 часов), хотя назначаются и схемы перорального введения (от 200 мг каждые 5 часов до 800 мг 5 раз в день). Часто назначается антибиотикопрофилактика, особенно при наличии факторов риска развития пневмонии. Эффективность применения гипериммунного глобулина и кортикостероидов не доказана. При подтвержденной материнской инфекции ни гипериммунный глобулин, ни лечение ацикловиром не предотвращают внутриматочной трансмиссии и не исключают инфицирование плода.

При резко выраженном болевом синдроме назначают анальгетики.

При неонатальной инфекции показано внутривенное введение ацикловира (10-15 мг/кг каждые 8 часов в течение 7 дней).

Профилактика у беременных

Для профилактики заболевания всем беременным, не болевшим в анамнезе, рекомендуется избегать общения с больными ветряной оспой и опоясывающим лишаем. При контакте с такими больными у беременной необходимо исследовать наличие специфических антител в сыворотке крови. При отсутствии иммунитета и высоком риске инфицирования (но без доказательства инфекции) рекомендуется назначение гипериммунного varicella-Zoster иммуноглобу-

лина внутримышечно в течение 72-96 часов после контакта, хотя эффект наблюдается при назначении до 10 дней. Кроме снижения риска инфицирования матери существуют доказательства снижения риска инфицирования плода. Считается, что введение иммуноглобулина если не предотвращает ветряную оспу, то хотя бы снижает риск развития осложнения.

При уже имеющейся экзантеме пассивная профилактика в I—II триместре не обоснована. Она рекомендуется женщинам с экзантемой за 4-5 дней до родов.

Всем женщинам, переболевшим ветряной оспой во время беременности, рекомендуется целенаправленный сонографический контроль на 21-23-й неделе беременности. При обнаружении типичных симптомов синдрома врожденной ветряной оспы (гипоплазии конечностей, отек кожи и т. д.) во время УЗИ показано проведение пренатальной диагностики. При этом необходимо исследовать фетальную кровь и околоплодные воды путем использования ПЦР.

К прерыванию беременности прибегают только в крайних случаях. Вопрос о прерывании беременности решается при обнаружении вируса.

Существует также мнение о профилактическом введении ацикловира беременной женщине накануне родов, поскольку препарат проходит через плаценту и, следовательно, может подавлять репликацию вируса.

До сих пор не установлены эффективность и безопасность проведения профилактики антивирусными препаратами (такими как ацикловир) после контакта во время беременности. Имеются данные об эффективности назначения вакцины детям после контакта с инфицированными ветряной оспой, но так как вакцина содержит живой атenuированный вирус, ее применение во время беременности невозможно. Однако иммунизация членов семьи, имевших контакт с ветряной оспой, является важной для предотвращения инфицирования беременной женщины.

Профилактика у новорожденных

При появлении сыпи у матери в течение 5 дней до родов и 2-х дней после родов новорожденному должен быть назначен гипериммунный varicella zoster иммуноглобулин (125 ЕД) как можно раньше после рождения, так как это может предотвратить или ослабить инфекцию. Младенец должен находиться в течение 14 дней под тщательным наблюдением и при появлении первых признаков инфекции получать внутривенно ацикловир.

Выводы

1. Ветряная оспа у беременных не является распространенным заболеванием, и процент внутриутробного инфицирования плода и новорожденного является низким.

2. В некоторых случаях инфекция связана с угрожающими последствиями для матери, плода и новорожденного.

3. В большинстве случаев опасность для беременной представляет не сама инфекция ветряной оспы, а вызываемые осложнения, особенно пневмония. Частота материнской смертности в этом случае составляет 41%.

4. Неблагоприятное влияние инфекции на плод зависит от срока инфицирования и тяжести инфекции у матери.

- Если беременная болеет ветряной оспой в течение первых 20 недель беременности, это может привести к развитию патологии плода, известной как синдром врожденной ветряной оспы.

- Если инфицирование матери произошло во второй половине беременности, за месяц до родов, то дети рождаются без повреждений, но у них есть риск развития герпес-Зостера в первые дни жизни.

- Если беременная инфицируется за 2-3 недели до родов, ребенок рождается с признаками ветряной оспы, но в некоторых случаях дети рождаются здоровыми.

- Если беременная инфицируется за 4 дня (или менее) до родов, то развивается неонатальная ветряная оспа с тяжелым течением.

5. В отличие от ветряной оспы у беременных при заболевании опоясывающим лишаем пороков развития плода не наблюдается и прогноз для плода хороший.

6. Клинический диагноз ветряной оспы можно подтвердить серологическими методами путем обнаружения четырехкратного нарастания титров антител в парных сыворотках и определения специфических IgM-антител к вирусу ветряной оспы.

7. Пренатальная лабораторная диагностика инфекции ветряной оспы не является достоверной. В этом случае диагностическую значимость приобретает УЗ-диагностика, путем выявления признаков врожденных аномалий плода.

8. Для подтверждения неонатальной инфекции используют определение специфических IgM-антител.

9. При наличии осложнений ветряной оспы у беременной рекомендуется назначение ацикловира.

10. При неонатальной инфекции необходимо внутривенное назначение ацикловира.

11. При отсутствии иммунитета у беременной и высоком риске инфицирования (но без доказательства инфекции) рекомендуется назначение гипериммунного varicella-Zoster иммуноглобулина внутримышечно в течение 72-96 часов после контакта.

12. При появлении сыпи у матери в течение 5 дней до родов и 2-х дней после родов новорожденному должен быть назначен гипериммунный varicella-Zoster иммуноглобулин (125 ЕД) как можно раньше после рождения, так как это может предотвратить или ослабить инфекцию.

5.7. СИФИЛИС

Сифилис — хроническая венерическая болезнь, характеризующаяся поражением кожи, слизистых оболочек, внутренних органов, костей и нервной системы. С момента заражения является общим инфекционным заболеванием, которое длится у нелеченных больных многие годы и отличается волнообразным течением со сменой периодов обострения скрытыми периодами. Во время обострения наблюдаются активные проявления болезни. Для скрытого периода характерно отсутствие клинических признаков болезни, и только положительные серологические реакции крови свидетельствуют о наличии инфекционного процесса.

По оценкам ВОЗ, во всем мире приблизительно 12 млн человек больны сифилисом. Частота заболеваемости сифилисом в США в 1997 году составила 3,2 на 100 000 человек. В Украине в 2003 году среди детей от 0 до 14 лет включительно — 3,15 на 100 000, среди подростков от 15 до 17 лет включительно — 37,33 на 10 000. Высокая заболеваемость сифилисом регистрируется во многих регионах Африки и Восточной Европы.

Сифилис является серьезной причиной заболеваемости матери и новорожденного. Частота его в популяции беременных колеблется от 0,2% в развитых до 13% в развивающихся странах.

Нелеченный сифилис во время беременности может быть причиной перинатальной заболеваемости и смертности. Выраженность перинатальных осложнений зависит от стадии материнской инфекции и уровня концентрации спирохет в кровеносном русле.

Врожденный сифилис встречается как в развитых, так и в развивающихся странах. Частота врожденного сифилиса, несмотря на доступность диагностических тестов и эффективных схем лечения заболевания, возросла от 4,3 на 100 000 человек в 1982 году до 94,7 на 100 000 человек в 1992 году. В США частота врожденного сифилиса с 1992 по 1998 год снизилась на 78,2%.

Этиология

Возбудитель сифилиса *Treponema pallidum* — спиральный нитевидный микроорганизм длиной 6-20 мкм и диаметром **0,1-0,18** мкм. Микробная клетка состоит из 6-12 спиралей, каждая из которых имеет длину **1,1** мкм и амплитуду 0,2-0,3 мкм. Спирохета не обнаруживается с помощью светового микроскопа. При микроскопии в темном поле освещения можно увидеть живых микробов с тремя типами подвижности: ундуляцией, винтообразным и колебательным движением. По этим характерным типам движения можно узнать трепонем. Внутри наружной мембраны микробов находятся аксиальные (осевые) жгутики (флагеллы), которые обеспечивают движение данных микроорганизмов. Этот аппарат (наружная мембрана с расположенными внутри нее жгутиками) является еще одной характерной чертой спирохет. Мембрана, окружающая микробную клетку, содержит кардиолипин — распространенный в природе фосфолипид, который стимулирует образование антител, имеющих диагностическое значение.

Человек является естественным хозяином спирохет, а сексуальный контакт является главным путем трансмиссии среди взрослых.

Кроме того, заражение может быть неполовое: трансфузионное, трансплацентарное, редко — тесный бытовой контакт.

Клиническая картина

В течении сифилиса выделяют следующие периоды: первичный, вторичный, третичный.

После инфицирования наступает инкубационный период, который составляет около 3-4-х недель (**10-90** суток), после которого появляются *первичные* проявления — твердый шанкр. Шанкр располагается в месте проникновения возбудителя в организм (в основном на половых органах) и представляют собой единичные (реже — множественные) безболезненные эрозии или язвы, которые содержат большое количество трепонем. Их появление сопровождается регионарным лимфаденитом. При отсутствии лечения шанкр заживает самостоятельно через 3-8 недель.

Через 7-8 недель после появления шанкра и **10-12** недель после контакта происходит генерализация инфекции — *вторичный период*. Трепонемы из шанкра диссеминируют и появляется кожная сыпь. Сыпь может быть пятнистой, папулезной, фолликулярной, папулосквамозной или пустулезной. Высыпания симметричные, без зуда и локализуются на туловище, подошвах и ладонях. По-

-----Глава 5-----

верхностные эрозии слизистых оболочек располагаются в ротовой полости, вульве, влагалище и на шейке матки. Папулы могут быть увеличенными, похожими на бородавки, располагаются в теплых влажных местах и называются кондиломами, довольно часто инфицируемые. Спирохетемия при вторичном сифилисе вызывает следующие симптомы: повышение температуры, лихорадку, ано-рексию, головную боль, слабость и артралгию, связанную с безболезненной лимфаденопатией. В период вторичного сифилиса встречаются такие осложнения как гепатит, гломерулонефрит, нефротический синдром, остеит, ирит и менингит.

Спустя 3-4 года при отсутствии лечения или неадекватном лечении наступает *третичный период сифилиса*, для которого характерны отсутствие клинических проявлений и положительные серологические тесты. Высыпания самостоятельно регрессируют, и в течение некоторого периода заболевание клинически никак не проявляется. Это так называемый *ранний латентный сифилис (третичный)*, который может длиться в течение двух лет после начала заболевания. Если не проводится специфическое лечение, то в первые два года высыпания рецидивируют. С каждым рецидивом количество элементов сыпи уменьшается, размер их увеличивается, окраска становится менее интенсивной. Со второго полугодия от начала заболевания может появиться алоpecia, лейкодерма, которые относятся к проявлениям латентного сифилиса. *Поздний латентный сифилис*, как правило, неинфекционный, и единственным доказательством инфекции в этот период является наличие антител. К его осложнениям относят доброкачественный поздний сифилис и активный поздний сифилис, которые характеризуются системным поражением организма. Специфическим является появление деструктивных гранулем на коже, слизистых оболочках, в костно-мышечной системе и внутренних органах.

У трети больных при отсутствии лечения может развиваться поздний висцеральный и нейросифилис.

Клинические проявления сифилиса во время беременности сходны с таковыми, наблюдающимися у небеременных женщин.

Врожденный сифилис

Трепонема проникает через плаценту на любой стадии беременности и может вызвать инфекцию или гибель плода, а также преждевременные роды. Риск врожденной инфекции плода зависит от степени выраженности материнской спирохетемии и продолжительности инфекции до родов. При отсутствии лечения первичного

или вторичного сифилиса 50% детей являются либо мертворожденными, недоношенными либо умирают в неонатальный период. В случаях раннего латентного сифилиса до 60% новорожденных рождаются здоровыми, а у 40% наблюдается врожденный сифилис. При отсутствии лечения позднего латентного сифилиса только у 10% детей наблюдается врожденный сифилис. После второго года материнской инфекции возможность заражения плода снижается, а после четвертого года трансмиссия бывает крайне редко. В таблице 5.7 представлены данные риска трансмиссии сифилиса от матери к плоду.

По закону Kassowitz'a, с каждой последующей беременностью влияние на плод становится менее тяжелым, что связано с материнским иммунным ответом, который защищает плод от инфекции. Большинство случаев врожденного сифилиса являются результатом первичной или вторичной инфекции.

Повреждение плаценты является вторичным после начальной спирохетемии плода. При этом макроскопически наблюдается непропорциональное увеличение плаценты.

Врожденный сифилис традиционно подразделяется на две стадии: *ранний и поздний*.

Ранний врожденный сифилис (РВС) характеризуется клиническими проявлениями заболевания в первые два года жизни, как прямое следствие активной инфекции и воспаления. Частота смертности детей с РВС в пять раз выше среди новорожденных. Согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (МКБ-10), ранний врожденный сифилис — это внутриутробная инфекция, проявляющаяся у ребенка в возрасте до 2-х лет. Различают: *манифестный* РВС (с клиническими проявлениями) и *скрытый* РВС

Таблица 5.7. Риск вертикальной трансмиссии

Стадия сифилиса	Перинатальная инфекция (%)
Первичная	50
Вторичная	50
Латентная	40
— ранняя	10
— поздняя	

(без клинических проявлений). Ранний врожденный сифилис делится на:

- сифилис плода;
- сифилис детей грудного возраста;
- сифилис раннего детского возраста.

Сифилис плода заканчивается в основном его гибелью на 6-7 месяце беременности. Дети, рожденные с активными проявлениями сифилиса, оказываются нежизнеспособными и быстро погибают. Клинические признаки сифилиса плода характеризуются следующими признаками: симметричная задержка развития плода с выраженными явлениями кахексии, кожа морщинистая, дряблая, грязно-желтого цвета, мацерированная; внутренние органы (печень, селезенка, легкие) увеличены, плотные; могут определяться милиарные сифиломы внутренних органов, остеохондрит, *T.pallidum* обнаруживается в пораженных органах.

Ранний врожденный сифилис манифестный можно заподозрить у ребенка, рожденного от матери, больной сифилисом во время беременности. Недоношенность, связанная с внутриутробной задержкой развития, является основным проявлением врожденного сифилиса.

Сифилис детей грудного возраста чаще проявляется в первые 3 месяца жизни и отличается большим разнообразием, представляет собой тяжелое заболевание с поражением почти всех висцеральных органов, центральной нервной системы, костной системы, специфическими изменениями кожи и слизистых оболочек.

Клинические симптомы многообразны:

- сифилитическая пузырчатка;
- седловидный нос, ягодицеобразный череп;
- сифилитический ринит;
- диффузная инфильтрация;
- розеолезная и папулезная сыпь;
- остеохондрит 2-3-й степени, периоститы, остеопороз;
- хориоретинит;
- гепатоспленомегалия.

Врожденный сифилис

раннего детского возраста (от 1 года до 2-х лет) имеет менее многообразную клиническую симптоматику: на коже и слизистых оболочках наблюдаются папулезные элементы, рубцы, периоститы, фалангиты, гуммы костей, орхиты, поражения печени и селезенки. Признаки поражения нервной системы наблюдаются в виде умственной отсталости, эпилептиформных припадков, гидроцефалии, гемиплегии, менингита.

Ранний врожденный скрытый сифилис диагностируется только серологически и составляет более половины всех зарегистрированных случаев врожденного сифилиса. Диагностика раннего врожденного сифилиса может быть затруднена, так как не имеет клинических проявлений, а при наличии неспецифических клинических симптомов (гепатоспленомегалия, поражение ЦНС) необходимо дифференцировать скрытый и манифестный врожденный сифилис. В этих случаях диагностическую ценность имеет терапевтический эффект проводимого специфического лечения.

Дети с изменениями внутренних органов и костей (гепатоспленомегалия, пневмония, остеохондрит и др.), а также дети с ранним врожденным скрытым сифилисом эпидемиологически не опасны для ухаживающего персонала.

Поздний врожденный сифилис проявляется спустя два года после рождения дефектами в результате повреждений, вызванных первичными проявлениями раннего сифилиса или реакциями пер-систизирующего или продолжающегося воспаления. Наиболее распространенным клиническим проявлением позднего врожденного сифилиса является интерстициальный кератит (покраснение и помутнение роговицы, светобоязнь, снижение остроты зрения). Эти проявления заболевания наблюдаются у 45% детей в возрасте от 6 до 14 лет. У небольшого количества детей могут быть повреждения костей и суставов: высокое «готическое» твердое нёбо, «инфантильный» мизинец, отсутствие мечевидного отростка грудины, «олимпийский» лоб, увеличение лобных и теменных бугров, «седловидный» нос, «саблевидные» голени, зубы Гетчинсона.

Возможно развитие лабиринтита, приводящего к глухоте и различным неврологическим нарушениям.

Диагностика при беременности

В 1982 году ВОЗ рекомендовала применение двух тестов для скрининга на сифилис — нетрепонемных и трепонемных. Данная комбинация представляет собой оптимальный способ выявления всех стадий инфекции — как леченной, так и нелеченной. Стандартные *нетрепонемные* тесты, такие как VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) или RPR (Rapid Plasma Reagin), обнаруживают нетрепонемные антитела и являются неспецифическими, поэтому *все положительные или сомнительные результаты должны быть подтверждены с помощью специфических трепонемных тестов*, таких как тест иммобилизации *Treponema pallidum* (*Treponema pallidum* immobilization test — TPI) и реакция

иммунофлюоресценции-абсорбции (FTA-ABS — fluorescent treponemal antibody absorption).

В таблице 5.8 представлены серологические изменения в зависимости от стадии сифилиса.

Сероположительных женщин нужно вести как инфицированных до получения результатов нескольких серологических реакций с постепенным снижением титра антител. При внутриутробном врожденном сифилисе могут быть изменения кардиотокограммы плода с появлением децелераций II типа и низкой вариабельностью. При пренатальном УЗИ и выявлении неиммунной водянки

Таблица 5.8. Серологические изменения у беременных в зависимости от стадии сифилиса

Стадия	Нетрепонемные тесты (RPR, VDRL)	Трепонемные тесты (MHA-TP, FTA-ABS)
Инкубационный период (6 недель)	Отрицательные	Отрицательные
Первичный сифилис	Отрицательные	FTA-ABS IgM + на ранних сроках, затем исчезают FTA-ABS IgG (+) MHA-TP (+)
Вторичный сифилис	Положительные	Положительные
Ранний латентный сифилис (первые 2 года)	Положительные	Положительные
Поздний латентный сифилис (после 2-х лет)	Положительные (титры ниже, чем при раннем латентном сифилисе)	Положительные
Третичный	Отрицательный (низкий титр)	Положительные
Леченный сифилис	Отрицательные после 6 мес.	Положительные
Реинфекция	Повышение титра в четыре раза, или появление положительных после предыдущих негативных	Положительные
Лечение без эффекта	На протяжении 3-6 мес. нет снижения титра в четыре раза	Положительные

плода (как результат внутриутробного гемолиза) необходимо предположить возможность врожденного сифилиса.

Диагностика у новорожденного

В первые месяцы жизни диагностика раннего врожденного скрытого сифилиса затруднена в связи с тем, что сложно провести дифференцирование между заболеванием ребенка и трансплацентарной передачей антител от матери, так как большинство детей являются бессимптомными после рождения, а в результате присутствия материнских антител трудно интерпретировать результаты серологических тестов. У младенцев антилипидные и антирепонемные антитела IgG, имеющиеся у матери, могут пассивно передаваться плоду через плаценту. Антитела, полученные от матери, могут персистировать у младенца в течение нескольких месяцев, но, как правило, исчезают к 6-месячному возрасту. Новорожденный может быть обследован на наличие IgM-антител. Материнские IgM-антитела не переходят через плаценту, и позитивный результат в этом случае позволяет предположить врожденную инфекцию. Однако при этом могут наблюдаться как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты, и младенцы с врожденной инфекцией могут не быть IgM-позитивными вплоть до 3-месячного возраста. Кроме того, инфицированные младенцы могут быть и серонегативными при рождении, если мать была инфицирована в третьем триместре беременности. Поэтому рекомендуется проводить повторный скрининг детей, подверженных риску инфекции, вплоть до 6-месячного возраста.

В таблице 5.9 представлены серологические тесты для диагностики сифилиса у новорожденных. Новыми тестами на стадии исследования являются FTA-ABS 19S, IgM ELISA, Western blot и ПЦР. Ни один из этих тестов не обладает чувствительностью более 88%, высокая стоимость этих исследований ограничивает их применение в рутинной практике.

Повышение титра RPR у нелеченного ребенка указывает на врожденную инфекцию, а снижение титра (без лечения) отражает снижение уровня пассивно приобретенных антител матери и отсутствие врожденной инфекции. У небольшого количества детей с врожденным сифилисом титр RPR выше, чем у их матерей.

FTA-ABS-тест определяет IgM, которые не проникают через плаценту. Однако процент ложноотрицательных результатов составляет 20-39%, а ложноположительных — до 10% случаев, поэтому тест и не может быть использован для диагностики врожденного сифилиса.

Таблица 5.9. Серологические тесты для диагностики сифилиса у новорожденных

Клиническая картина	Нетрепонемные тесты (RPR, VDRL)	Трепонемные тесты (MHA-TP, FTA-ABS)	Диагноз
Клинические признаки у новорожденного (гепатоспленомегалия). Неадекватное лечение матери	RPR положительный (титры ниже, равны или превышают титры матери)	MHA-TP(+) FTA-ABS IgG(+) FTA-ABS IgM(+) или (-)	Врожденный сифилис
Новорожденный клинически здоровый, рожденный в срок, с нормальным развитием. Неадекватное лечение матери	RPR (+) (титры равны или ниже материнских)	MHA-TP(+) FTA-ABS IgG(+) FTA-ABS IgM(+) или (-)	Бессимптомный врожденный сифилис (риск 4%) или отсутствие инфекции. Лечение антибиотиками из группы пенициллинов. При отсутствии лечения титр RPR у инфицированных детей будет выше материнских, после 1-3 мес. Снижение титров антител после 1-3 мес. исключает инфекцию
Новорожденный клинически здоровый, рожденный в срок, с нормальным развитием (>2,5 кг). Адекватное лечение матери	RPR	TPHA (+) FTA-ABS IgG (+) FTA-ABS IgM (+) или (-)	Нет инфекции

Окончательный диагноз сифилиса у новорожденного может быть поставлен при выявлении возбудителя — обычно путем тем-нополюсного микроскопического исследования материала, полученного из пораженных участков тела.

Идентификация *T.pallidum* редка, так как только у некоторых детей есть повреждения кожи, из которых можно взять анализ на микроскопическое исследование в темном поле.

Для всех детей с риском врожденного сифилиса требуется полное клиническое обследование. Лабораторные признаки раннего врожденного сифилиса у детей грудного возраста:

— изменения в ликворе (цитоз выше 20-25 клеток в 1 мм³, преимущественно лимфоцитарный; белок выше 1,5-1,7 г/л) — положительные результаты серологического исследования на сифилис); для диагноза достаточно двух измененных показателей, один из которых серологический;

— положительные результаты диагностических серологических тестов в сыворотке крови;

— макроскопические и микроскопические изменения плаценты (увеличение массы плаценты, патоморфологически — воспалительные изменения плаценты и оболочек).

Дальнейшее наблюдение новорожденного продолжается до тех пор, пока нетрепонемные и трепонемные тесты будут отрицательными и исчезнут материнские антитела.

Диагностика раннего врожденного сифилиса может быть затруднена при наличии неспецифических клинических симптомов (гепатоспленомегалия, поражение ЦНС), когда необходимо дифференцировать скрытый и манифестный врожденный сифилис. В этих случаях диагностическую ценность имеет терапевтический эффект проводимого специфического лечения. Современный подход предполагает проведение всех необходимых диагностических мероприятий и окончательное установление диагноза в пределах 10 дней от начала терапии, после чего, по заключению дерматовенеролога, лечение прекращается (как профилактическое) либо, в случае установления диагноза РВС, продолжается до 14 дней (как специфическое).

Лечение беременных

В случае выявления сифилиса руководствуются следующим: чем раньше начато лечение, тем более благоприятный прогноз для

плода и беременной. На всех сроках беременности проводится лечение по схеме, предусмотренной для небеременных больных в той же стадии заболевания.

T.pallidum обладает высокой чувствительностью к пенициллину, который является предпочтительным средством при лечении всех форм сифилиса и безопасным как для матери, так и для плода.

- Benzylpenicillinum-natrium — по 1 млн ЕД в/м каждые 4 часа в течение 10-14 дней.

- Benzathine penicillinum G (Extencillinum) — по 2,4 млн ЕД в/м 1 раз в неделю в течение трех недель.

В результате лечения сифилиса во время беременности может наблюдаться реакция Jarisch-Herxheimer, которая оказывает неблагоприятное влияние на плод и проявляется повышенной сократительной активностью матки, что бывает связано с лихорадкой, гипотензией, тахикардией, миалгией и головной болью. Среднее время появления реакции составляет 5 часов после начала лечения. Эта реакция отражает стадию материнского сифилиса и чаще наблюдается при первичном или вторичном сифилисе. К нарушениям со стороны состояния плода относятся транзиторные поздние децелерации на фоне сокращений матки. При тяжелом течении болезни возможны преждевременные роды и гибель плода. В данной ситуации можно воздержаться от назначения токолиза, так как ро-доразрешение и последующее лечение пенициллином может быть более целесообразным.

Прерывание беременности показано лишь в случаях внутриутробной гибели плода либо пренатального выявления пороков развития плода при ультразвуковом исследовании. При этом пенициллинотерапию начинают за несколько дней до прерывания беременности и продолжают во время и после ее прерывания.

Если же сифилис у матери выявлен в третьем триместре и прерывать беременность поздно, нужно немедленно начать специфическое лечение матери, а затем и новорожденного ребенка.

Лечение новорожденных

Решение о назначении лечения сифилиса новорожденному должен принимать в течение первых суток после родов дерматовенеролог.

Профилактика врожденного сифилиса во время беременности

Одними из важнейших профилактических мероприятий являются:

- диагностика и лечение сифилиса еще до наступления беременности и своевременный скрининг при беременности;
- обследование и лечение сексуальных партнеров беременных женщин, страдающих сифилисом;
- профилактическое лечение беременных женщин, мужья которых больны сифилисом, даже если у них нет признаков заболевания, а диагностические тесты отрицательные;
- каждая беременная женщина должна регулярно посещать женскую консультацию, где не менее двух раз во время беременности исследуется кровь на сифилис.

В тех случаях, когда мать во время беременности болеет сифилисом, ребенку после рождения необходимо провести профилактическое лечение, несмотря на то, что внешне он кажется здоровым.

Показания к профилактическому лечению новорожденного:

- отсутствие лечения матери во время беременности;
- недостаточное и неполноценное специфическое лечение матери;
- поздно начатое специфическое лечение матери (после 32-й недели беременности);
- специфическое лечение матери эритромицином;
- отсутствие профилактического лечения матери (если оно было показано).

Профилактическое лечение проводится одним из препаратов пенициллина. Суточная доза натриевой соли пенициллина в первые 6 месяцев жизни составляет 100000 ЕД/кг массы тела, после 6 месяцев — 50000 ЕД/кг массы тела; доза на одну инъекцию дюрантных препаратов пенициллина (экстенциллин, ретарпен) и препаратов средней дюрантности (прокаин-пенициллин, новокаиновая соль пенициллина) — 50000 ЕД/кг массы тела.

Для доношенных детей с массой тела не менее 2 кг — экстенциллин или ретарпен 1 раз в неделю. На курс — 2 инъекции.

Прокаин-пенициллин в суточной дозе, вводимой в одной инъекции, в течение 10 дней или новокаиновая соль пенициллина — в той же суточной дозе, разделенной на 2 инъекции в течение 10 дней.

Натриевая соль пенициллина в суточной дозе, разделенной на 4 инъекции каждые 6 часов в течение 10 дней.

При непереносимости пенициллина — оксациллин, ампициллин, ампиокс в суточной дозе 100000 ЕД/кг массы тела, разделенной на 4 инъекции, в течение 10 дней; цефтриаксон в суточной дозе 50 мг/кг массы тела, вводимой в одной инъекции, в течение 10 дней.

После окончания лечения ребенка выписывают под наблюдение кожно-венерологического диспансера.

Если заболевание у беременной выявлено до 12 недель беременности и своевременно начато специфическое лечение, то возможность развития внутриутробного сифилиса практически равна нулю.

Выводы

1. Сифилис — венерическая болезнь, возбудитель которой может поражать все возможные органы и обуславливать циклическую, хроническую инфекцию. Является серьезной причиной заболеваемости матери и новорожденного.

2. Передача инфекции от инфицированной матери плоду может произойти на любой стадии беременности, особенно если сифилис является первичным, вторичным или в ранней латентной стадии.

3. Перинатальная заболеваемость и смертность в результате врожденного сифилиса могут быть предотвращены при использовании раннего антенатального скрининга на сифилис во время беременности и своевременном его лечении.

4. При выявлении заболевания у женщин до 12-й недели беременности и своевременно начатом специфическом лечении возможность развития внутриутробного сифилиса практически равна нулю.

5. Лечение сифилиса на всех сроках беременности проводится антибиотиком пенициллинового ряда.

6. После проведенного лечения необходимо проводить серологическое наблюдение за матерью и новорожденным — после рождения и в дальнейшем ежемесячно на протяжении 6 месяцев.

7. Лечение новорожденного назначает дерматовенеролог в первые сутки после рождения.

5.8. ВИЧ ИНФЕКЦИЯ

По данным ВОЗ, до 1995 года Украина относилась к странам с низким уровнем распространения ВИЧ-инфекции. Начиная с 1995 года, наблюдаются чрезвычайно быстрые темпы роста этой инфекции. И уже к началу 2003 года в Украине, согласно официальной статистике, было зарегистрировано 52,7 тыс. ВИЧ-инфицированных, среди которых большинство составили люди молодого возраста — 20-29 лет, из них — более 1000 беременных женщин и 4458 детей в возрасте до 14 лет. Ежедневно в Украине инфицируется ВИЧ 160-200 человек

Количество ВИЧ-инфицированных людей в мире, по данным ВОЗ на 2000 год, достигло 36,1 млн человек и продолжает расти; умерло от СПИДа 21,8 млн человек, ежедневно инфицируется около 16 000 человек.

Первые случаи ВИЧ-инфекции были зарегистрированы в Украине в 1987 году среди инъекционных наркоманов, и до 1997 года парентеральный механизм передачи ВИЧ был основным (67-82%). Начиная с 1997-1998 годов начал набирать стремительные темпы роста половой путь передачи ВИЧ, причем не только гомосексуальный, но и гетеросексуальный.

Наблюдается увеличение темпов роста распространения ВИЧ-инфекции среди беременных женщин и детей раннего возраста. Примерно у четверти инфицированных детей в первый год жизни развивается СПИД, у остальных наблюдается более медленное прогрессирование заболевания. В развитых странах около 70% инфицированных детей к пяти годам жизни остаются живы, а в развивающихся странах — только 40%. Эффективные меры профилактики в регионах США, Европы и других развитых странах привели к снижению частоты трансмиссии от матери к ребенку до 5% , и в ближайшем будущем рассматривается возможность практически полной элиминации вертикальной инфекции.

По результатам исследования, проведенного в Донецкой области за период с 2001 по 2003 год включительно, благодаря антиретро-вирусной терапии во время беременности и в родах удалось снизить частоту вертикальной трансмиссии ВИЧ от матери к ребенку с 25,6% (в 2000 году) до 8,4% (в 2004 году).

Этиология

Вирус иммунодефицита человека (**ВИЧ**) относится к семейству ретровирусов, род *Lentiviridae*.

Впервые ВИЧ был выделен в 1983 году F. Barre-Sinoussi и соавторами из лейкоцитов крови больного с лимфаденопатией.

Различают два типа вирусов — ВИЧ-1 и ВИЧ-2, которые отличаются своими антигенными и структурными характеристиками. При высокоразрешающей электронной микроскопии ВИЧ-1 имеет икосаэдрическую структуру и содержит 72 наружные выпуклости (гликопротеиновые шипы). «Шипы» состоят из нескольких основных белков, покрывающих ВИЧ-1 — *gpl20*, *gp41*, *gpl60*. Антиген *gpl20* отвечает за взаимодействие между вирусом и клеткой-хозяином.

Сердцевина вируса сформирована из нескольких белков, один из которых — *p24*.

Особенностью ВИЧ-1 является то, что вызываемое им заболевание длительно протекает латентно и вовлекает в инфекционный процесс нервную систему. Моделирование инфицирования ВИЧ-1 на животных практически невозможно, т. к. течение заболевания у них абсолютно отличается от инфекционного процесса у людей, за исключением нескольких видов обезьян (шимпанзе, макаки).

Заболевание, вызываемое ВИЧ-2, характеризуется еще более длительным латентным периодом, чем ВИЧ-1. В зависимости от строения отдельного фрагмента гена *env* в настоящее время выделяют «субтипы» вируса, обозначаемые буквами латинского алфавита А, В, С, D, E, F, G, H, O и др. Согласно данным литературы, подтип А наиболее распространен в среде инъекционных наркоманов, а подтип В — среди гомосексуалистов.

В странах СНГ до 1995 года наиболее распространенным был подтип А, поскольку основным путем передачи ВИЧ в те годы в большинстве случаев был инъекционный. В последние годы на территории стран СНГ, в том числе и в Украине, чаще стали определяться подтипы А и С, что свидетельствует об изменении путей передачи ВИЧ с преобладанием полового.

ВИЧ устойчив к высушиванию и замораживанию. Так, по данным литературы, при высушивании внеклеточной жидкости с добавлением человеческой плазмы вирус сохраняет свою активность в течение 7 дней. В жидкой среде при температуре 23-27 °С он сохраняется в течение 15 дней, а при температуре 36-37 °С — 11 дней. В препаратах крови, предназначенных для гемотрансфузии, ВИЧ может сохраняться в течение нескольких лет, а в замороженной плазме крови — до 10 лет.

При нагревании до 56 °С и выше вирус гибнет в течение 30 минут, а при использовании различных дезинфицирующих средств —

в течение нескольких минут. Вирус устойчив к ультрафиолетовому и радиоактивному излучениям.

Жизненный цикл ВИЧ-1 и иммунопатогенез

Попадая в организм человека, вирус внедряется в макрофаги и клетки лимфоидной системы (в частности, в Т-лимфоциты), очень быстро размножается, и возникает виремия. Это происходит за счет того, что поверхностные протеины вируса и клетки-хозяева комплементарны, вирус атакует Т-лимфоцит и фагоцитируется им. Т-хелперы, моноциты/макрофаги и клетки микроглии, имеющие сродство клеточных рецепторов к ВИЧ-1, маркируются CD4+.

Ведущим звеном патогенеза иммунодефицита при ВИЧ-инфекции является поражение Т-хелперов, которые служат ключевым звеном в цепи гуморального и клеточного иммунного ответа. В патогенезе иммунодефицита можно схематично выделить две стадии:

1. Постепенное снижение количества CD4+ клеток — соответствует латентной стадии заболевания.
2. Катастрофическое снижение количества CD4+ клеток — соответствует клинически выраженной стадии болезни.

Пути передачи ВИЧ:

- половой — гомосексуальный или гетеросексуальный;
- парентеральный (инъекционный) — при использовании наркотиков или при переливании инфицированной донорской крови или ее компонентов;
- вертикальный (перинатальный) — передача ВИЧ от матери к плоду (антенатально — трансплацентарно или интранатально — в родах);
- горизонтальный — инфицирование ребенка при кормлении его грудью или грудным молоком ВИЧ-инфицированной матери;
- трансплантационный — при пересадке органов, костного мозга или инсеминации спермой ВИЧ-инфицированного донора спермы;
- ятрогенный — при использовании загрязненных ВИЧ шприцев и инструментария;
- профессиональный — заражение через поврежденные кожу и слизистые оболочки медицинских работников, контактирующих с кровью, грудным молоком, спермой, влагалищным содержимым, отделяемым из ран, спинномозговой жидкостью и др.

После прикрепления к CD4+ молекула *gpl20* перемещается, вызывая ферментативную реакцию, которая открывает определенный участок gp41, необходимый для проникновения вируса в клетку. Вслед за внедрением в клетку происходит проникновение его в цитоплазму клетки-хозяина. Вирус внедряется в геном клетки-хозяина с помощью обратной транскриптазы и начинает продуцировать ДНК, используя в качестве шаблона собственную РНК. ДНК транспортируется в ядро и интегрируется в хромосомальную ДНК (про-вирус). Таким образом, вирус становится частью клетки и остается ею вплоть до гибели клетки. Затем вирус проникает в следующую клетку, и процесс репликации повторяется. Проникая из клетки в клетку, вирусы образуют многоядерный клеточный синцитий.

Катастрофическое снижение происходит в результате не только уменьшения количества этих клеток вследствие размножения в них вируса, но и из-за резкого падения цитолитической активности CD8+ клеток (Т-супрессоров). Неконтролируемое размножение ВИЧ в различных органах, которое сочетается с интенсивным мутационным процессом вируса (до 10 мутаций в каждом цикле репликации), приводит к формированию гетерогенных штаммов. Образование и превалирование агрессивных штаммов вируса вызывает быструю гибель CD4+ клеток, нарушение функции клеточного звена иммунитета, приводящее к нарушению бактерицидной, киллерной и противоопухолевой активности и в конечном итоге — к развитию оппортунистических инфекций, аутоиммунных заболеваний, злокачественных новообразований и поражению нервной системы.

Клиническое течение ВИЧ-инфекции

Существует несколько классификаций ВИЧ-инфекции, однако в Украине используется *классификация ВОЗ*, которая отражена в Приказе МОЗ Украины № 120 от 25.05.2000 г. Согласно этой классификации, выделяют 5 стадий в течении ВИЧ-инфекции:

1. Стадия острого заболевания.
2. Стадия бессимптомного носительства.
3. Стадия персистирующей генерализованной лимфаденопатии (ПГЛ).
4. СПИД-ассоциированный комплекс (СПИД-АК).
5. СПИД.

Стадия острого заболевания (или острая ВИЧ-инфекция). *Инкубационный период* от момента инфицирования длится 2-4 недели, иногда — до 9-10 недель. У большинства ВИЧ-инфи-

цированных первыми симптомами острой инфекции являются лихорадка (более чем у 90%), лимфаденопатия (70-80%), фарингит (70%), моноклинозоподобный синдром (50%), головная боль (30-40%), боли в мышцах и суставах (40-50%) и другие проявления острой респираторной вирусной инфекции. Возможны поражения нервной системы в виде радикуло- и миопатий, менингоэнцефалита и даже психоза. Наиболее типично увеличение подчелюстных, подмышечных, затылочных и шейных лимфоузлов.

Острая инфекция ВИЧ сопровождается высоким уровнем вирусной нагрузки. Определение количества вирусных копий в этот период является наиболее достоверным диагностическим методом.

Длительность стадии острого заболевания — от 5 до 45 дней, у большинства больных — до 14 дней. Снижение уровня виремии и переход вируса в лимфоидные клетки клинически проявляются мнимым «выздоровлением». Резервуаром вирусов становятся лимфоузлы, селезенка, миндалины и аденоиды. Заболевание переходит в следующую стадию — бессимптомного носительства.

Стадия бессимптомного носительства — латентный период, который длится в течение многих лет. Продолжительность этой стадии зависит от исходного состояния лимфоидной системы и сопутствующих заболеваний. Чем чаще и длительнее болеет человек вирусными, бактериальными и другими воспалительными заболеваниями, тем короче латентный период ВИЧ-инфекции и тем быстрее она переходит в следующую стадию.

Латентный период течения ВИЧ-инфекции нельзя назвать абсолютно бессимптомным, потому что очень часто он проявляется увеличением различных групп лимфоузлов. Если исследовать структуру этих лимфоузлов, то в них можно обнаружить высокую концентрацию вирусов как экстрацеллюлярно, так и интрацеллюлярно. ВИЧ размножается в лимфоидной ткани, которая до определенного времени является резервуаром для вирусов. С течением времени лимфоидная ткань разрушается, **ВИЧ** освобождается, и болезнь переходит в следующую стадию.

Стадия персистирующей генерализованной лимфаденопатии (ПГЛ) проявляется увеличением лимфоузлов разных групп, включая паховые, до размеров более 1 см в диаметре. Такое увеличение длится не более 3-х месяцев, а затем происходит их уменьшение. Для этой стадии ВИЧ-инфекции характерна лабильность лимфаденопатии — то увеличение, то уменьшение лимфоузлов.

ПГЛ может наблюдаться и на следующих стадиях ВИЧ-инфекции, однако на этой стадии она является единственным клиническим проявлением.

Глава 5

Количество CD4+ лимфоцитов прогрессивно уменьшается, вирусная нагрузка в крови возрастает, появляются первые признаки следующей стадии болезни — СПИД-АК.

СПИД-ассоциированный комплекс (СПИД-АК) проявляется наличием на фоне ВИЧ-инфекции следующих заболеваний:

- кандидозного стоматита;
- кандидозного кольпита или вульвовагинита;
- рецидивирующего герпеса;
- герпес Zoster;
- периферической нейропатии;
- цервикальной дисплазии;
- Ca in situ;
- идиопатической тромбоцитопении;
- листериоза;
- частых обострений хронических воспалительных заболеваний органов малого таза и др.

Клинически СПИД-АК проявляется нарастающей общей слабостью, длительной лихорадкой (более 1 месяца), прогрессирующей потерей массы тела, диареей, анорексией, гепатоспленомегалией, возникновением фурункулеза, паротита и др.

Средняя продолжительность СПИД-АК у больных, не получавших антиретровирусную терапию, составляет 12-18 месяцев, после чего болезнь переходит в свою финальную стадию — **СПИД**.

Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). По определению ВОЗ (1994), диагноз «СПИД» устанавливается при наличии в крови пациентов антител к ВИЧ, количестве CD4+ лимфоцитов менее 200 в 1 мкл, уровне вирусных копий более 20 000 в 1 мкл и наличии хотя бы одного из СПИД-индикаторных заболеваний, к которым относятся:

- кандидоз пищевода, трахеи, легких, бронхов или других внутренних органов;
- пневмоцистная пневмония;
- криптококкоз внелегочный;
- цитомегаловирусная инфекция с генерализованным поражением внутренних органов;
- цитомегаловирусный ретинит;
- генерализованная герпетическая инфекция;
- диссеминированный или внелегочный гистоплазмоз;
- рак шейки матки;
- саркома Капоши;
- изоспороз кишечника;
- ВИЧ-ассоциированная деменция;

- сальмонеллезная септицемия;
- токсоплазмоз мозга;
- туберкулез легких и внелегочный;
- другие микобактериозы, диссеминированные или внелегочные.

Течение СПИДа характеризуется быстрым развитием синдрома истощения, что обусловлено действием ВИЧ: прогрессирующей потерей массы тела более 10%, нарастающей общей слабостью, хронической усталостью, необъяснимой лихорадкой более 30 дней, хронической диареей. Продолжительность жизни на этой стадии не более 12-18 месяцев. Пациенты, как правило, умирают от осложнений, связанных с оппортунистическими инфекциями.

Клинические проявления ВИЧ-инфекции у беременной

При беременности не наблюдается каких-либо специфических особенностей заболевания, хотя известно, что тяжело протекающие оппортунистические инфекции с трудом поддаются лечению.

Беременные с наличием ВИЧ-инфекции относятся к группе риска по возникновению кровотечения как во время беременности, так и в родах и в послеродовом периоде. Это может быть обусловлено анемией, нарушением обмена железа и других микроэлементов, а также приемом антиретровирусных препаратов (в частности, рет-ровира). У ВИЧ-инфицированных беременных в стадии СПИД-АК и СПИДа часто развивается тромбоцитопения, связанная с деструкцией ВИЧ тромбоцитов, что может привести к тромбогеморрагическому синдрому. Развитию ДВС-синдрома у этой категории беременных способствует также нарушение функции печени, связанное как с непосредственным влиянием вируса, так и с токсическим действием на печень антиретровирусных препаратов, что проявляется гипоальбуминемией, гипофибриногенемией и диспротеинемией, которые нарастают по мере прогрессирования иммунодефицита.

В *послеродовом периоде* у ВИЧ-инфицированных женщин резко возрастает риск гнойно-септических заболеваний, чему способствует как физиологическая иммуносупрессия беременных, так и резкое угнетение Т-клеточного звена иммунитета ВИЧ-инфекцией. Манифестация ВИЧ-инфекции в послеродовом периоде может клинически проявляться генерализованной персистирующей лимфо-денопатией, генерализованной кандидозной или герпетической

инфекцией, появлением оппортунистических инфекций (пневмоцистной пневмонии, токсоплазмоза, туберкулеза и др.)- Развитие септических послеродовых осложнений у женщин с ВИЧ-инфекцией, и прежде всего — кандидозного или герпетического сепсиса, приводит к быстрому летальному исходу.

Некоторые авторы указывают, что беременность способствует быстрому прогрессированию ВИЧ-инфекции после родоразрешения и развитию СПИДа. Это объясняется тем, что при беременности имеет место временная физиологическая иммуносупрессия, которая проходит на протяжении 6-8 недель после родов. При ВИЧ-инфекции у беременных количество CD4+ лимфоцитов уменьшается, но возобновление после родов не наблюдается — количество их постоянно уменьшается.

Вертикальная трансмиссия ВИЧ

Трансмиссия от матери ребенку является доминантным путем приобретения инфекции среди детей. Данные о частоте вертикальной передачи колеблются в зависимости от исследования и среди популяционных групп. Исторически частота вертикальной трансмиссии в Европе составляла 15-20%, в США — 15-30%, а в Африке и Азии — 25-45%. Введение антиретровирусного лечения во время беременности снизило частоту в развитых странах. Установлено, что внутриутробное инфицирование ВИЧ может произойти в любом триместре беременности, в родах и послеродовом периоде. Доказана возможность передачи ВИЧ от матери к плоду/ новорожденному *следующими путями:*

- трансплацентарный;
- гематогенный;
- восходящий — через амниотические оболочки и околоплодные воды;
- ятрогенный — при диагностических и лечебных инвазивных вмешательствах;
- при грудном вскармливании.

Известно, что если трансмиссия вируса происходит в первом триместре, беременность заканчивается выкидышем. При изучении течения беременности и родов у ВИЧ-инфицированных женщин было отмечено увеличение количества преждевременных родов, преждевременного излития околоплодных вод, рождения недоношенных и незрелых детей.

Глава 5

Трансмиссия инфекции от матери к ребенку связана с материнскими факторами или факторами, воздействующими во время родов, а также при вскармливании грудным молоком.

Частота передачи вируса при грудном вскармливании составляет 12-20%.

Данные суммированы в таблице 5.10.

Риск вертикальной трансмиссии повышается, если уровень вирусной нагрузки $> 10\ 000$ копий, а количество CD4+ лимфоцитов менее 500 в 1 мкл крови. По данным исследования в Таиланде, наблюдается сильная зависимость вирусной нагрузки и риска трансмиссии как в случае внутриутробной трансмиссии, так и во время родов. Предполагается, что вероятность трансмиссии некоторых вирусных подтипов выше, чем других, но количественных доказательств не существует. Для подтипа С особенно характерна высокая частота трансмиссии.

Состояние плаценты также имеет значение в трансмиссии ВИЧ от матери к ребенку. Описана связь между хориоамнионитом и повышенной трансмиссией, а также преждевременной отслойкой плаценты. Недоношенность также может быть связана с повышен-

Таблица 5.10. Факторы, связанные с трансмиссией ВИЧ от матери к ребенку

Вирусные	Вирусная нагрузка. Вирусный генотип и фенотип. Вирусная резистентность
Материнские	Иммунологический статус. Неполноценное питание. Клинический статус. Поведенческие факторы. Антиретровирусное лечение
Акушерские	Родоразрешение. Продолжительный безводный период. Кровотечение во время родов. Акушерские процедуры
Факторы плода	Инвазивное мониторирование плода. Недоношенность. Генетические факторы
Факторы новорожденного	Многоплодная беременность. Кормление грудным молоком. Факторы пищеварительного тракта. Незрелая иммунная система

ной возможностью трансмиссии. Продолжительность безводного периода более 4 часов, как и продолжительность родов более 12 часов, способствуют взаимодействию плода с жидкостями ВИЧ-инфицированной матери и повышают риск трансмиссии. По данным исследования в Найроби, присутствие ДНК ВИЧ в генитальном тракте было связано с тяжелой иммуносупрессией и недостатком витамина А. На выделение вируса могут оказывать влияние инфекции, передающиеся половым путем, или другие причины, вызывающие воспаление, а также локальный иммунный ответ.

Наиболее частыми осложнениями ВИЧ-инфекции являются фетоплацентарная недостаточность (ФПН) и задержка внутриутробного развития плода. Частота ФПН составляет до 50-60%. Это обусловлено нарушением микроциркуляции в плаценте в результате разрушительного влияния ВИЧ на клетки крови (лимфоциты, эритроциты и тромбоциты), активацией ЦИК и последующим поражением эндотелия сосудов, что в дальнейшем приводит к нарушению трофической, метаболической, эндокринной и антитоксической функции плаценты.

Клинические проявления ВИЧ-инфекции у новорожденных

При заражении ВИЧ в ранние сроки беременности у плода может развиваться задержка внутриутробного развития по диспластическому типу — так называемая *ВИЧ-эмбриофетопатия*, для которой характерны:

- микроцефалия;
- дисплазия лица (выступающие лобные бугры, короткий нос с уплощенным корнем, гипертелоризм, полные губы);
- косоглазие;
- экзофтальм.

Однако специфичность ВИЧ-эмбриофетопатии сомнительна, так как на плод ВИЧ-инфицированных женщин вредное влияние часто оказывают и другие факторы (наркотики, алкоголь, различные заболевания).

При внутриутробном заражении дети часто рождаются недоношенными и/или с задержкой внутриутробного развития с различными неврологическими и метаболическими нарушениями (ацидоз, гипогликемия).

В период новорожденности характерны:

- дыхательные расстройства;

- приступы апноэ;
- гематологические нарушения;
- ДВС-синдром.

Могут также наблюдаться другие заболевания, заражение которыми произошло в перинатальный период: сифилис, гепатиты В и С, герпес-инфекция, цитомегаловирусная инфекция и другие.

Клинической особенностью ВИЧ-инфекции у *детей раннего возраста* является высокая частота тяжелых бактериальных инфекций. Бактериальные инфекции с тяжелым хроническим или рецидивирующим течением у детей отнесены к СПИД-индикаторным заболеваниям. Это обусловлено тем, что у детей страдают не только Т-клеточные, но и В-клеточные звенья иммунитета, причем В-лимфоциты поражаются на ранней стадии заболевания. Наиболее часто у детей первого года жизни с вертикальной трансмиссией ВИЧ обнаруживается пневмоцистная пневмония, пик которой приходится на возраст 3-6 месяцев, летальность при этом достигает 40-70%.

Второе место среди оппортунистических инфекций занимают кандидозы слизистых оболочек ротовой полости, глотки, пищевода, генерализованные формы.

Специфичными для ВИЧ-инфекции у детей являются лимфоидная интерстициальная пневмония и пульмональная лимфоидная гиперплазия (ЛИП/ПЛГ). Чаще ЛИП/ПЛГ диагностируют у детей старше 1 года, в среднем в 2,5-3 года. Развитие ЛИП/ПЛГ чаще происходит постепенно, наблюдаются кашель, тахипноэ, аускультативные изменения, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия.

У детей с перинатальной трансмиссией ВИЧ отмечают поражения кожи в виде пятнисто-папулезной сыпи, себорейных дерматитов, васкулитов, бактериальные, грибковые и вирусные поражения. Отмечаются поражения слизистых оболочек — чаще грибковой этиологии, рецидивирующие паротиты, часто сочетающиеся с лимфаденопатией и ЛИП.

Для ВИЧ-инфекции у детей характерны *кардиомиопатия* (аритмия, сердечная недостаточность), *поражения почек* (протеинурия, нефротический синдром, почечная недостаточность).

Поражение ЦНС связано с непосредственным воздействием ВИЧ на мозг, а также с оппортунистическими инфекциями, осложнениями геморрагического синдрома и гипоксии. Более чем у половины детей отмечается отставание в психофизическом развитии. В анализе крови отмечается анемия, нейтропения, тромбоцитопения.

У 14-25% детей при перинатальном заражении ВИЧ клиника СПИДа начинается остро: на первом году жизни — с повышения температуры тела, увеличения лимфоузлов, гепатоспленомегалии, диареи, пятнисто-папулезных высыпаний на коже, геморрагического синдрома, обусловленного тромбоцитопенией, поражением легких, неврологической симптоматики.

До 4-х лет у 54% инфицированных детей диагностируется СПИД.

При вертикальной трансмиссии дети умирают в течение нескольких месяцев после манифестации заболевания. Тем не менее клиника СПИДа у ряда детей развивается медленно, в течение нескольких лет. У некоторых инфицированных симптомы болезни не наблюдаются в течение 8-10 лет.

Диагностика ВИЧ-инфекции

Диагностика ВИЧ-инфекции основана на сопоставлении эпидемиологических, клинических и лабораторных данных. Диагностика ВИЧ-инфекции включает *два этапа*:

1. Установление собственно факта заражения ВИЧ.
2. Определение стадии заболевания.

Лабораторная диагностика

Может осуществляться следующими путями:

1. Выявление антител к вирусу или его отдельным антигенам.
2. Выявление антигенов ВИЧ или его ДНК.
3. Выделение культуры ВИЧ.

I. Иммунологические методы диагностики **ВИЧ**:

- а) иммуноферментный анализ (ИФА);
- б) иммунный блот (иммуноблот).

Иммуноферментный анализ (ИФА) является первым, скрининговым этапом диагностики ВИЧ-инфекции. Он позволяет определить наличие суммарных антител к ВИЧ в сыворотке крови с помощью твердофазного иммуноферментного анализа.

Наличие ложноположительных результатов может быть связано с тем, что ряд сывороточных белков обладают способностью вступать в реакцию со специфическими антителами к ВИЧ.

У 90-95% инфицированных антитела к ВИЧ появляются в течение 3-х месяцев после заражения, у 5-9% — через 6 месяцев, у 0,5-1% — в более поздние сроки.

Если ИФА проводится в ранние сроки заболевания, т. е. до 3-х месяцев после момента инфицирования, то результат будет отрицательным, хотя в организме будет находиться ВИЧ в большом количестве. Этот период называется *«периодом серонегативного окна»*.

Если получен положительный результат методом ИФА, то проводят два повторных исследования тем же методом в динамике — дважды через 30 дней. При двух отрицательных результатах повторных исследований кровь считается неинфицированной. Если одно или оба повторных исследования дают положительный результат, то его перепроверяют на втором этапе — подтверждающей диагностике.

К методам подтверждающей диагностики относится иммунный блот (иммуноблот), который позволяет установить наличие антител к отдельным протеинам ВИЧ. Сущность метода заключается в том, что разделенные с помощью электрофореза протеины ВИЧ наносятся на полоски нитроцеллюлозы. Выявление в сыворотке антител к поверхностным протеинам ВИЧ (gp160, gp120, gp41) в сочетании с антителами к ядерному белку p24 свидетельствует о наличии ВИЧ-инфекции. *Положительными* считаются пробы, в которых обнаруживаются антитела к 2-3 протеинам ВИЧ, *отрицательными* — если не обнаружены антитела ни к одному из протеинов **ВИЧ**.

II. Выявление антигенов ВИЧ:

а) выявление антигена p24;

б) полимеразная цепная реакция (PCR).

Выявление антигена p24 возможно только в начальной стадии заболевания или в стадии СПИДа, когда концентрация свободного вируса в крови максимальна. Идентификация данного антигена осуществляется в культурах лимфоцитов с помощью методов молекулярной гибридизации (выявление нуклеиновых кислот ВИЧ), обнаружения активности обратной транскриптазы как маркерного фермента ретровирусов, что делает этот метод очень дорогостоящим и поэтому практически неприменимым в наших условиях.

Полимеразная цепная реакция (PCR) позволяет выявить генетический материал вируса даже в раннем периоде заболевания. Это особенно важно в случае вертикальной трансмиссии, когда антитела в крови как инфицированного, так и неинфицированного ребенка до 18 месяцев будут определяться обязательно.

Метод PCR является самым высокочувствительным и специфичным, однако проведение таких исследований требует наличия дорогостоящего оборудования и специально обученного персонала

очень высокой квалификации, поэтому в настоящее время большинству лечебных учреждений, в том числе центрам СПИДа, он недоступен.

III. Выделение культуры вируса является очень важным диагностическим тестом, однако этот метод практически не применяется из-за высокой дороговизны и большой трудоемкости исследования, необходимости в специально оборудованной вирусологической лаборатории и длительности получения результата (3-4 недели).

IV. Методы определения стадии ВИЧ-болезни:

а) определение степени иммуносупрессии по уровню CD4+ лимфоцитов;

б) определение «вирусной нагрузки».

Определение уровня CD4+ лимфоцитов позволяет судить о глубине иммуносупрессии и прогнозировать развитие тех или иных вторичных заболеваний, а также планировать беременность.

У здоровых взрослых людей количество CD4+ лимфоцитов составляет 1400 и более в 1 мкл крови.

При ВИЧ-инфекции количество этих клеток снижается до 500 в 1 мкл, а на стадии СПИДа их менее 200 в 1 мкл. Соотношение CD4+/CD8+ при ВИЧ-инфекции составляет менее 1,0 (норма 1,5-2,0).

Уровень CD4+ лимфоцитов помогает определить потребность в антиретровирусной терапии и судить о ее эффективности. Так, повышение уровня CD4+ лимфоцитов через 1 месяц от начала антиретровирусной терапии считается позитивным критерием ее эффективности и дает положительный прогноз как для течения ВИЧ-болезни, так и для профилактики вертикальной трансмиссии **ВИЧ**.

Определение «вирусной нагрузки». Под «вирусной нагрузкой» понимают количество РНК-копий вируса в 1 мкл крови, определенных методом ПЦР. Этот метод считается одним из основных лабораторных маркеров прогрессирования ВИЧ-инфекции.

«Вирусная нагрузка» 500-5000 и даже 10 000 копий в 1 мкл соответствует начальной стадии ВИЧ-инфекции, 10 000-30 000 копий — персистирующей генерализованной лимфаденопатии (**ПГЛ**), **30 000-100 000** копий — СПИД-АК, более 100 000 копий — СПИДу.

Показатель «вирусной нагрузки» используется для быстрой оценки эффективности антиретровирусной терапии. При эффективной антиретровирусной терапии «вирусная нагрузка» уже через 4-8 недель от начала лечения снижается в 3-5 раз. К 3-4 месяцам

от начала лечения у большинства пациентов уровень «вирусной нагрузки» становится неопределяемым.

Диагностика ВИЧ-инфекции у новорожденных

Диагностика ВИЧ-инфекции у детей затруднена из-за присутствия пассивно приобретенных антител матери, которые могут персистировать до 18 месяцев жизни. Ранняя диагностика возможна при помощи культуры вируса, полимеразной цепной реакции (ПЦР), определения антигена p24. Культура ВИЧ является точным методом диагностики, который занимает много времени, является дорогим и требует наличия специализированных лабораторий. Использование ELISA с целью определения антигена p24 является наиболее распространенным антигенным тестом. Поли-меразная цепная реакция (ПЦР) является методом амплификации последовательности ДНК к неклоточной системе. Техника чувствительна и играет особое значение при исследовании детей, рожденных от ВИЧ-сероположительных матерей, при неинформативности серологической диагностики в определении статуса инфекции. Чувствительность ПЦР в первые дни жизни составляет около 40% с дальнейшим быстрым возрастанием до 100% к первому месяцу жизни.

Сразу после рождения ребенка набирается пуповинная кровь для выявления антител к ВИЧ.

Антитела к ВИЧ определяются как у больных, так и у здоровых детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, поскольку материнские антитела циркулируют в организме ребенка до 18 месяцев, в редких случаях — до 3-х лет.

Положительные серологические тесты у ребенка до 18 месяцев не подтверждают наличие у него ВИЧ-инфекции.

Два изолированных отрицательных серологических анализа в возрасте 6-18 месяцев или один отрицательный в возрасте старше 18 месяцев позволяют считать ребенка неинфицированным.

Согласно Закону Украины о СПИДе, все дети, имеющие антитела к ВИЧ, выявленные методом ИФА через 18 месяцев после рождения, считаются ВИЧ-инфицированными.

Обнаружение антигена p24 обозначает присутствие ВИЧ в крови. Если у ребенка при рождении выявляется антиген p24, то развитие раннего СПИДа в четыре раза более вероятно.

У детей первых недель жизни при исследовании ДНК ВИЧ методом ПЦР наблюдается большое число ложноположительных ре-

зультатов в связи с контаминацией материнской кровью, поэтому исследовать пуповинную кровь нецелесообразно.

Исследование в возрасте 48 часов позволяет выявить около 40% инфицированных младенцев. Если ребенок был инфицирован внутриутробно, то уже через 48 часов после рождения определяются положительные результаты. Если ребенок был инфицирован в родах, то в возрасте 48 часов результаты будут отрицательными, но станут положительными через одну неделю.

Наиболее оптимально первый раз определять наличие ДНК ВИЧ методом ПЦР у новорожденных детей на 14-й день жизни (чувствительность — 93%).

В возрасте 1-2 месяца детям от ВИЧ-инфицированных матерей, у которых первый анализ был отрицательным, следует повторить определение ВИЧ методом ПЦР (чувствительность — 96%).

Повторное тестирование в возрасте 3-6 месяцев (чувствительность — 100%) для детей, у которых получены отрицательные результаты теста при рождении и в 1-2 месяца.

Дети от ВИЧ-инфицированных матерей находятся на диспансерном учете в СПИД-центре, где проводятся динамическое обследование с целью уточнения инфекционного статуса, наблюдение, направленное на максимально раннее выявление признаков ВИЧ-инфекции.

Профилактика вертикальной трансмиссии ВИЧ-инфекции

У ВИЧ-инфицированной женщины планировать беременность, вынашивать и рожать ребенка целесообразно, если уровень CD4+ лимфоцитов не менее 600 в 1 мкл крови.

Чем ниже уровень CD4+ лимфоцитов к началу беременности, тем хуже прогноз как для вертикальной трансмиссии ВИЧ, так и для прогрессирования ВИЧ-болезни. Если уровень CD4+ лимфоцитов ниже 200 в 1 мкл, т. е. болезнь перешла в стадию СПИДа, такую беременность целесообразно прервать, потому что ее вынашивание и последующие роды могут привести к смертельному исходу.

Для планирования беременности, ее вынашивания и рождения ребенка наиболее благоприятным является уровень «вирусной нагрузки» менее 10 000 копий при условии проведения антиретровирусной терапии.

Антивирусное лечение снижает материнскую вирусную нагрузку и/или подавляет вирусную репликацию, что приводит к

снижению риска трансмиссии. Существует несколько схем антиретровирусной терапии (АРТ) с применением одного, двух, трех и более антиретровирусных препаратов. С целью профилактики вертикальной трансмиссии ВИЧ в нашей стране используется короткий курс АРТ.

Зидовудин (ретровир, азидотимедин) назначается перорально, начиная с 28 недель беременности, по 300 мг 2 раза в день; во время родов — по 300 мг каждые 3 часа до окончания родов.

Для профилактики перинатальной трансмиссии ВИЧ в родах используется также *невирапин (вирамун)* — с началом родовой деятельности 200 мг однократно или за 4-6 часов до предполагаемой операции кесарева сечения. Если у женщины в течение одного часа после приема невирапина возникла рвота, то препарат дают повторно.

Новорожденные получают *зидовудин (ретровир)* внутрь в виде сиропа — 4 мг/кг веса каждые 12 часов на протяжении 7 суток и однократно одну дозу *вирамуна* на 2 мг/кг массы тела между 48 и 72 часами жизни. Если мать получила препарат менее чем за один час до рождения ребенка, новорожденному необходимо назначить *вирамун* дважды в дозе 2 мг/кг как можно раньше после рождения и в сроки между 48 и 72 часами, а также сироп ретровира в дозе 4 мг/кг веса каждые 12 часов на протяжении 4-х недель.

Наряду с применением антиретровирусной терапии необходимо соблюдать следующие принципы рационального ведения родов у ВИЧ-инфицированных женщин:

- не проводить амниотомии, если роды протекают без осложнений;
- избегать длительного безводного периода (более 4-х часов);
- избегать любой процедуры, повышающей возможность контакта плода с кровью матери (инвазивный мониторинг, эпизиотомия, наложение акушерских щипцов);
- нежелательно проводить родовозбуждение и родостимуляцию;
- проводить санацию родовых путей (2% -ный раствор хлоргексидина каждые два часа);
- тщательно аспирировать содержимое полости рта, носа, желудка новорожденного, чтобы снизить риск заглатывания и всасывания ВИЧ-инфицированных материнских жидкостей;
- новорожденного желательно вымыть в дезинфицирующем или мыльном растворе, избегать повреждения кожи и слизистых;

— ребенка не выкладывают на грудь матери и не кормят материнским молоком. Необходимо объяснить матери о риске заражения ребенка ВИЧ при грудном вскармливании.

Рекомендуется проводить кесарево сечение у ВИЧ-инфицированных при наличии акушерских показаний, а не с целью снижения риска интранатальной трансмиссии, учитывая наличие иммунодефицита, высокого риска послеродовых гнойно-септических заболеваний.

Согласно данным некоторых авторов, плановое кесарево сечение снижает риск трансмиссии от матери к ребенку (вследствие уменьшения взаимодействия с зараженной кровью или выделениями шейки матки) более чем на 50% после введения антиретровирус-ной терапии, учета ожидаемого веса ребенка и статуса материнской инфекции. Как следует из данных рандомизированного исследования и метанализа, не существует достаточных подтверждений для рекомендации планового кесарева сечения для ВИЧ-инфицированных женщин в случаях, когда это является небезопасным.

Совместное пребывание матери и новорожденного после родов не противопоказано, мать может и должна ухаживать за своим ребенком, однако **грудное вскармливание категорически противопоказано!**

Выводы

1. Современную ситуацию с ВИЧ-инфекцией в мире можно охарактеризовать как пандемическую и поставить в один ряд с двумя мировыми войнами как по числу унесенных жизней, так и по тому ущербу, который эта инфекция наносит обществу.

2. В последние годы изменился механизм передачи ВИЧ-инфекции. Если в начале эпидемии преобладал парентеральный (в 1987 году — 85,0%), то в 2004 году на первое место вышел половой (53,0%).

3. Наблюдается увеличение темпов роста распространения ВИЧ-инфекции среди беременных женщин и детей раннего возраста, что вызывает особую тревогу у врачей акушеров-гинекологов и педиатров и требует принятия неотложных мер для профилактики вертикальной трансмиссии ВИЧ-инфекции.

4. У ВИЧ-инфицированной женщины планировать беременность, вынашивать и рожать ребенка целесообразно, если уровень CD4+ лимфоцитов не менее 600 в 1 мкл крови.

5. Если уровень CD4+ лимфоцитов ниже 200 в 1 мкл (т. е. болезнь перешла в стадию СПИДа) такую беременность целесообразно прервать, поскольку ее вынашивание и последующие роды могут привести к смертельному исходу.

6. Установлено, что внутриутробное инфицирование ВИЧ может произойти в любом триместре беременности, в родах и в послеродовом периоде.

7. Применение антиретровирусной терапии значительно снижает риск инфицирования детей ВИЧ. Так, по данным Донецкого областного центра по профилактике и борьбе со СПИДом, в Донецкой области на фоне проведения антиретровирусной терапии вертикальная трансмиссия ВИЧ снизилась с 25,6% в 2000 году до 8,4% в 2004 году.

8. Так как роды рассматриваются как период высокого риска вертикальной трансмиссии ВИЧ от матери ребенку, большое внимание уделяется акушерской тактике.

9. Частота передачи ребенку вируса при грудном вскармливании составляет 12-20%, поэтому грудное вскармливание категорически противопоказано!

5.9 ЭНТЕРОВИРУСЫ

Энтеровирусы широко распространены и обычно вызывают бессимптомные инфекции. Различают около 70 различных сероваров энтеровирусов. Многие из них вызывают всевозможные заболевания у людей: от тяжелых и длительных параличей до неспецифических незначительных лихорадок. Но общим проявлением для всех серотипов является субклиническая инфекция. Энтеровирусы могут поражать разные органы-мишени, а симптомы и признаки инфекции варьируют в зависимости от того, какой именно орган поражен. Так, полиовирусы поражают клетки головного мозга, многие другие энтеровирусы — мозговые оболочки, а вирусы Кок-саки группы В воздействуют на сердечную мышцу.

В странах с умеренным климатом энтеровирусные инфекции чаще являются причиной заболеваний летом и осенью; в тропических и субтропических районах они распространены в течение всего года.

Вспышки, вызываемые вирусами определенного типа, имеют циклический характер распространения. У одних — цикл длится 3-4 года, у других — 8 лет и более, причем ежегодно преобладают три или четыре типа энтеровирусов. Частота вторичных инфекций

для лиц, проживающих в одном доме, может составлять 40-70%. В 2/3 случаев вирус выделяется в культуре у детей моложе 9 лет.

Риск заражения беременной зависит от предшествующего состояния иммунитета, времени года и массивности контакта с детьми младшего возраста. При беременности возможно трансплацентарное инфицирование плода, но значительно чаще инфицирование происходит при рождении или вскоре после него. Следует отметить, что источником заражения для новорожденного может быть не только мать, но и другие инфицированные младенцы. Передача энтеровирусных инфекций может осуществляться через руки сестринского или другого персонала, ухаживающего за детьми.

Частота развития энтеровирусной инфекции у новорожденных варьирует в зависимости от популяции, времени года и риска воздействия инфекции у матери и лиц, ухаживающих за ребенком. Результат зависит от вирулентности конкретного циркулирующего серотипа, способа передачи инфекции и наличия или отсутствия пассивно передаваемых материнских антител.

Этиология

Энтеровирусы — это небольшие двадцатигранные одонитчатые РНК-вирусы без оболочки, которые относятся к группе Picorno-viruses. В настоящее время энтеровирусы разделены на 4 класса:

- 1 — полиовирусы;
- 2 — вирус Коксаки А и В;
- 3 — вирус ЕСНО;
- 4 — энтеровирусы типов 68-71.

Энтеровирусы погибают при высушивании и при нагревании до 50 °С или выше, при воздействии химических соединений, таких как формальдегид и гипохлорид и при ультрафиолетовом облучении. При комнатной температуре эти микроорганизмы выживают в течение нескольких дней, при охлаждении — на протяжении нескольких недель, а при температуре 70 °С — в течение нескольких лет.

Вирус распространяется фекально-оральным и капельным путем при кашле и чиханье. Инкубационный период обычно составляет от 2 до 10 дней.

Вирус реплицируется в лимфоидной ткани верхних дыхательных путей и ЖКТ с последующей «малой виремией». Большинство случаев заканчивается субклинической инфекцией и прекращением репликации вируса. Однако у меньшинства инфицированных людей продолжается дальнейшая репликация вируса и развивает-

ся «большая виремия». Затем инфицируются органы-мишени (головной и спинной мозг, мозговые оболочки, сердце, эндотелий сосудов, печень, поджелудочная железа, половые железы, легкие, кожа).

У пациента может развиваться неспецифическая лихорадка или один из клинических синдромов, связанных с энтеровирусным поражением. Симптоматика зависит от прямого литического действия вируса, вторичные последствия инфекции иммунологически обусловлены.

Клинические проявления

Энтеровирусные инфекции в 50-80% случаев протекают бессимптомно, в остальных случаях — в виде слабовыраженного лихорадочного состояния в сочетании с сыпью или респираторными симптомами. У некоторых пациентов наблюдаются кратковременные жалобы на лихорадку и абдоминальные боли, которые локализуются в околопупковой зоне и носят схваткообразный характер. В небольшом проценте случаев развиваются более тяжелые заболевания, такие как асептический менингит, миокардит, перикардит или боли в межреберных мышцах.

Для большинства энтеровирусных инфекций у беременных женщин клиническая картина сходна с таковой, наблюдаемой у других категорий взрослых, с возможным развитием менингоэнцефалита, миокардита или полиомиелита.

Врожденная инфекция

В настоящее время нет точных данных о формировании врожденных пороков развития плода в результате материнской энтеро-вирусной инфекции, но этот вопрос все еще вызывает споры. Трансплацентарная передача вируса плоду наблюдается редко и возможна только при наличии у беременной женщины стадии «большой виремии».

Внутриутробное инфицирование вирусами *Коксаки А и В* может быть причиной аборта, рождения маловесных детей и мерт-ворождения. Инфицирование *ЕСНО-вирусом* во время беременности не связано с самопроизвольными абортами, врожденными пороками или преждевременными родами, тем не менее они могут быть причиной антенатальной гибели плода в поздние сроки беременности.

Клинические проявления у новорожденного

Энтеровирусные инфекции у новорожденных могут протекать с многообразными клиническими признаками: от бессимптомного течения до тяжелой инфекции с летальным исходом. К числу наиболее часто встречающихся тяжелых симптомов относятся лихорадка, менингоэнцефалит, миокардит и генерализованные геморрагии. С энтеровирусными инфекциями ассоциируются также сыпь, пневмония, рвота, диарея, некротизирующий энтероколит, гепатит и панкреатит.

Случаи неонатального *полиомиелита* практически неизвестны, поскольку у всех женщин детородного возраста имеются антитела ко всем трем типам вируса полиомиелита, что связано с вакцинацией, либо с перенесенной инфекцией. Перинатальная передача полиомиелита подтверждена при заражении беременной в поздние сроки и проявляется паралитической инфекцией новорожденного, часто фатальной.

Коксаки А и В в 70% являются причиной всех случаев неонатальных заболеваний, в противоположность врожденной Коксаки-вирусной инфекции, встречающейся редко. Вирулентными являются серотипы В2, В3, В4 и В5, которые у новорожденного могут вызывать менингоэнцефалит, миокардит и гепатит. Смерть у новорожденных наступает вследствие сосудистого коллапса.

ЕСНО-вирусы. Большинство инфекций протекает субклинически. Самыми распространенными синдромами при инфекции, вызванной вирусами ЕСНО, являются менингит и менингоэнцефалит, которые в большинстве случаев вызваны вирусом ЕСНО типа 11. Вирус данного типа может вызывать синдром фатального гепатита с картиной печеночной недостаточности и диссеминированной внутрисосудистой свертываемости, сопровождающейся кровоизлияниями в мозговом веществе почек и в надпочечниках. Около **80-90%** этих больных погибают.

Диагностика

Диагностика энтеровирусной инфекции основывается на выделении культуры вируса и на выявлении специфических антител.

Энтеровирусы могут быть выделены из испражнений, глоточных мазков, спинномозговой жидкости, крови, мазков кожных поражений или секционного материала.

Для диагностики энтеровирусной инфекции используют и определение специфических антител IgG, IgM или IgA. Четырех-

кратное повышение нейтрализующих антител может быть обнаружено в сыворотке крови при двукратном исследовании (в острой фазе и в период выздоровления).

У новорожденного

Кровь для подтверждения врожденной энтеровирусной инфекции берут в первые 48 часов после рождения. Диагноз может быть поставлен путем выделения вируса или определения специфического IgM. Следует иметь в виду возможность перекрестных реакций между различными серотипами вирусов, поэтому зачастую трудно или невозможно серологическим путем установить, каким именно типом вируса вызвано заболевание.

Лечение

В настоящее время нет противовирусных лекарственных средств, предназначенных для лечения беременных женщин или новорожденных детей с диагнозом энтеровирусной инфекции. Проводится симптоматическое лечение. При этом глюкокортикоиды противопоказаны.

В последнее время пропагандируется внутривенное введение человеческого иммуноглобулина детям с тяжелой формой заболевания на том основании, что данный препарат может содержать нейтрализующие антитела против энтеровирусов.

Профилактика

Учитывая фекально-оральный путь передачи, наилучшей противэпидемической защитой может быть обычное мытье рук и изоляция инфицированных. Если инфицирование беременной произошло за неделю до родов или раньше, то имеется достаточно времени для перехода материнских антител к ребенку. Младенцы, рожденные в течение 1-2 дней после развития заболевания у матери, не имеют такой защиты, поэтому заболевание может протекать в более тяжелой форме, и в этом случае новорожденному показано введение человеческого иммуноглобулина.

Выводы

1. Многие энтеровирусы вызывают всевозможные заболевания человека — от тяжелых и длительных параличей до неспецифических незначительных лихорадок.

2. При беременности возможно трансплацентарное инфицирование плода, но значительно чаще инфицирование происходит при рождении или вскоре после него.

3. В настоящее время нет точных данных о врожденных пороках развития плода в результате материнской энтеровирусной инфекции, но этот вопрос все еще остается спорным.

4. Энтеровирусные инфекции у новорожденных могут протекать с многообразными клиническими признаками — от бессимптомного течения до тяжелой инфекции с летальным исходом.

5. В настоящее время нет противовирусных лекарственных средств, предназначенных для лечения беременных женщин или новорожденных детей с диагнозом энтеровирусной инфекции.

6. Учитывая фекально-оральный путь передачи, наилучшей профилактикой может быть обычное мытье рук и изоляция инфицированных.

7. Если инфицирование беременной произошло накануне родов (менее чем за 1 неделю), то новорожденные не имеют материнских защитных антител, и поэтому заболевание может протекать в тяжелой форме. В этом случае новорожденному показано введение человеческого иммуноглобулина.

5.10. ПАПИЛЛОМАВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Папилломавирусы человека (ПВЧ) — единственная группа вирусов, для которой доказано, что они индуцируют образование опухолей (папилломы или кондиломы), и получено множество данных о перерождении папиллом в карциному. Установлено, что около 10-15% всех раковых заболеваний человека могут быть связаны с инфекциями, вызванными ПВЧ.

Папилломавирусы обладают эпителиотропностью и способны инфицировать кожу, а также слизистые оболочки разных анатомических систем, включая генитальный, желудочно-кишечный и респираторный тракты. Кроме того, ПВЧ могут повреждать мочевые пути и глаза. На данный момент идентифицировано более 70 типов ПВЧ, из которых 30 типов поражают аногенитальную область (табл. 5.11).

В зависимости от вызываемых повреждений (таких как доброкачественные гиперпластические, предраковые и раковые) ПВЧ подразделяются на ПВЧ низкого и высокого риска. Существует причинная связь между ПВЧ и раком шейки матки. Доказано, что тип 16 ПВЧ наиболее часто встречается в ткани плоскоклеточного рака шейки матки, а тип 18 — в ткани железистого рака-аденокарциномы (табл. 5.12).

Таблица 5.11. Типы вирусов папилломы человека и вызываемые ими болезни (R.C. Reichman, 1987)

Тип вируса	Болезни
1	Подошвенные и ладонные бородавки
2	Обыкновенные бородавки
3, 10, 28, 29	Плоские бородавки
4	Подошвенные бородавки
5,8,9, 12, 14, 15, 17, 19-25,36,39,40	Бородавчатая эпидермодисплазия
6, 11	Остроконечные кондиломы, неоплазии шейки матки (CIN 1,11), папилломатоз гортани
7	Обычные бородавки у людей, контактирующих с мясом и животными
13,32	Оральная фокальная гиперплазия эпителия
16, 18,31,33,35	Генитальная дисплазия (CIN II, III) и карциномы in situ генитального тракта
26, 27	Бородавки больных с ослабленным иммунитетом
30, 34, 37, 38	Отдельные случаи доброкачественных и злокачественных новообразований

Распространенность ПВЧ чрезвычайно высока. Он обнаруживается в гениталиях у 40-80% женщин и только у 1-3% наблюдаются клинические проявления ПВЧ. Наиболее высока частота ПВЧ в возрасте от 18 до 30 лет. У большинства людей инфекции ПВЧ протекают в субклинической или латентной форме, а среди женщин субклиническая инфекция ПВЧ составляет 13-34% .

Как и у других вирусных инфекций, возможна вертикальная трансмиссия новорожденному от инфицированной матери. В 1956 году Најек писал: «Множественные папилломы гортани обнаружены у маленьких детей и подростков. Они не являются врожденными, но в 20% случаев могут быть обнаружены после рождения». В 90-х годах XX века частота аногенитальных кондилом среди детей возросла катастрофически, параллельно с увеличением частоты аногенитальных кондилом среди взрослых.

Таблица 5.12. Ассоциация типов ПВЧ и цервикальной малигнизации

Риск	Типы ПВЧ
Высокий риск	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68
Низкий риск	6, 11, 40, 42, 43, 44

Этиология

Папилломавирусы относятся к роду А семейства паповирусов (Papoviridae). Геном представлен двуспиральной кольцевидно скрученной ДНК и содержит 9 генов, из которых 2 кодируют структурные белки вириона L1 и L2, а остальные (E1-E7) принадлежат к так называемым ранним генам (60-70% генома) и кодируют белки, необходимые для осуществления характерных для данного вируса функций. Гены E6 и E7 являются ключевыми при превращении нормальных клеток в опухолевые и всегда выявляются в опухолевых клетках зараженных ПВЧ, в то время как другие фрагменты вирусного генома могут быть утеряны в процессе его длительной персистенции в опухолевых клетках.

Источником заражения является человек. Сексуальный контакт является доминантным путем в трансмиссии ПВЧ среди взрослых. Среди мужчин, партнеров женщин с неоплазией шейки матки, наблюдается высокая распространенность интраэпителиальных повреждений полового члена, что подтверждает гипотезу, что инфекции ПВЧ относятся к болезням, распространяющимся половым путем.

Несмотря на неоспоримые доказательства сексуального пути как основного в трансмиссии ПВЧ среди сексуально активных людей, существует также убедительное доказательство того, что ПВЧ не является болезнью, распространяющейся только половым путем. Имеется предположение несексуальной трансмиссии гени-тальной инфекции ПВЧ в результате тесного контакта во время купания или при использовании банных полотенец или других предметов общего пользования. Факторы риска генитальных инфекций ПВЧ схожи с факторами риска для других заболеваний, распространяющихся половым путем, включая количество половых партнеров, раннее начало половой жизни и частоту других

заболеваний, распространяющихся половым путем. К факторам риска относят и нарушение иммунитета.

Внедрение ПВЧ происходит на уровне незрелых клеток эпителия кожи и слизистых оболочек (базальный слой). Результатом этого является пролиферация клеток, но без продукции вирусных частиц, поскольку пролиферирующие клетки эпителия не способны поддерживать полный жизненный цикл вирусов. Полная репликация ПВЧ происходит только в высокоспециализированных клетках многослойного плоского эпителия: зернистые, шиповатые клетки кожи, поверхностные клетки слизистой шейки матки.

В инфицированных клетках на начальных стадиях вирусный генетический материал персистирует в эписомальной форме и вирус способен к репродукции, т. е. клетка продуцирует вирусные частицы. На более поздних стадиях вирусные геномы интегрируют в клеточный и способность к репродукции утрачивается, что приводит к индукции мутаций в клеточной ДНК и активному размножению клона клеток с мутантной ДНК, содержащей интегрированную вирусную ДНК, и росту опухолей.

Клиническое течение

Клинические проявления ПВЧ гениталий высоковариабельны, включая спонтанную регрессию и рецидивы при различных визуальных и кольпоскопических картинах. Выделяют условно 2 формы ПВЧ — эндофитную и экзофитную, которые могут диагностироваться как отдельно, так и в различных сочетаниях.

Экзофитные формы ПВЧ — остроконечные кондиломы; являются наиболее специфичным проявлением ПВЧ-инфекции и известны с давних пор. Остроконечные кондиломы представляют собой фиброэпителиальное образование на поверхности кожи и слизистых, с тонкой ножкой, реже — широким основанием в виде одиночного узелка либо в форме множественных выростов, напоминая цветную капусту или петушиные гребни. Поверхность их покрыта многослойным плоским эпителием и нередко кератинизирована. Локализация генитальных кондилом различна, в основном в местах возможной мацерации: малые половые губы, влагалище, шейка матки, устье уретры, клитор, область ануса, прилегающие кожные покровы. Инкубационный период колеблется от 1 до 12 месяцев. Описаны случаи малигнизации кондилом, что послужило поводом считать их факультативным предраком.

Кондиломы, поражающие шейку матки, обычно бывают плоскими или интраэпителиальными и гистологически подразделяют-

ся на плоские, инвертирующие и атипические. Некоторые авторы описывают проявления ПВЧ-инфекции в виде так называемого кондиломатозного вагинита или цервицита, когда при осмотре определяется крапчатость слизистой с мелкими шипообразными возвышениями над поверхностью. Плоские кондиломы располагаются в толще эпителия и практически не видны невооруженным глазом. Озлокачествление плоских кондилом с атипией до степени интраэпителиального рака происходит у 4-10% женщин в течение 2-х лет. Тогда как озлокачествление обычной кондиломы без атипии наблюдается в 5% случаев в течение 60 месяцев.

Особой формой ПВЧ-инфекции является рецидивирующий папилломатоз респираторного тракта. Он представляет собой доброкачественное опухолевидное заболевание в виде разрастания папиллом по всему респираторному тракту: от полости носа до периферии легких, наиболее часто поражается гортань. В этиологии респираторного рецидивирующего папилломатоза наиболее часто имеют значения 6 и 11-й типы ПВЧ, которые известны как возбудители остроконечных кондилом.

Для папиллом гортани характерно бимодальное возрастное распределение с первым пиком среди детей в возрасте 4-х лет и со вторым пиком среди взрослых в возрасте 20-30 лет. В зависимости от возраста проявления заболевания папилломатоз гортани (ПГ) или рецидивирующий респираторный папилломатоз (РРП) подразделяются на заболевания ювенильного начала (juvenile-onset) (JO) и начала во взрослом возрасте (adult-onset) (АО).

Клинические симптомы обычно начинаются с изменения голоса или появления хрипоты с последующим респираторным дистрессом или стридором. Папилломы гортани обычно локализуются на голосовых связках и надгортаннике или подгортаннике, но могут охватывать всю гортань и трахеобронхиальное дерево и даже легкие. Повреждения могут быть одиночными или множественными. Необходимость хирургического вмешательства возникает чаще у детей, нежели у взрослых; также малигнизация встречается чаще при JO, нежели АО.

Наиболее значительной характеристикой папиллом гортани является их тенденция к рецидивированию после хирургического удаления. Иногда повторные операции требуются ежегодно и даже каждые 2 недели. Другой характеристикой папиллом гортани является их спонтанное исчезновение. Ремиссия может быть временной или на протяжении всей жизни пациента. Спонтанные ремиссии наблюдаются в период полового созревания, а рецидивы или тяжелое течение заболевания — во время беременности.

На фото 25 представлена ПВЧ у беременных женщин, находившихся на лечении в ДРЦОМД.

Внутриутробная инфекция

Вероятности внутриутробной трансмиссии **ПВЧ** уделяется внимание только в последнее время. Внутриутробная трансмиссия возможна через кровь, при восходящей инфекции или со спермой во время половых отношений. Гематогенная трансмиссия **ПВЧ** нехарактерна, так как известно, что **ПВЧ** размножается локально в месте проникновения на коже или слизистых оболочках, и не

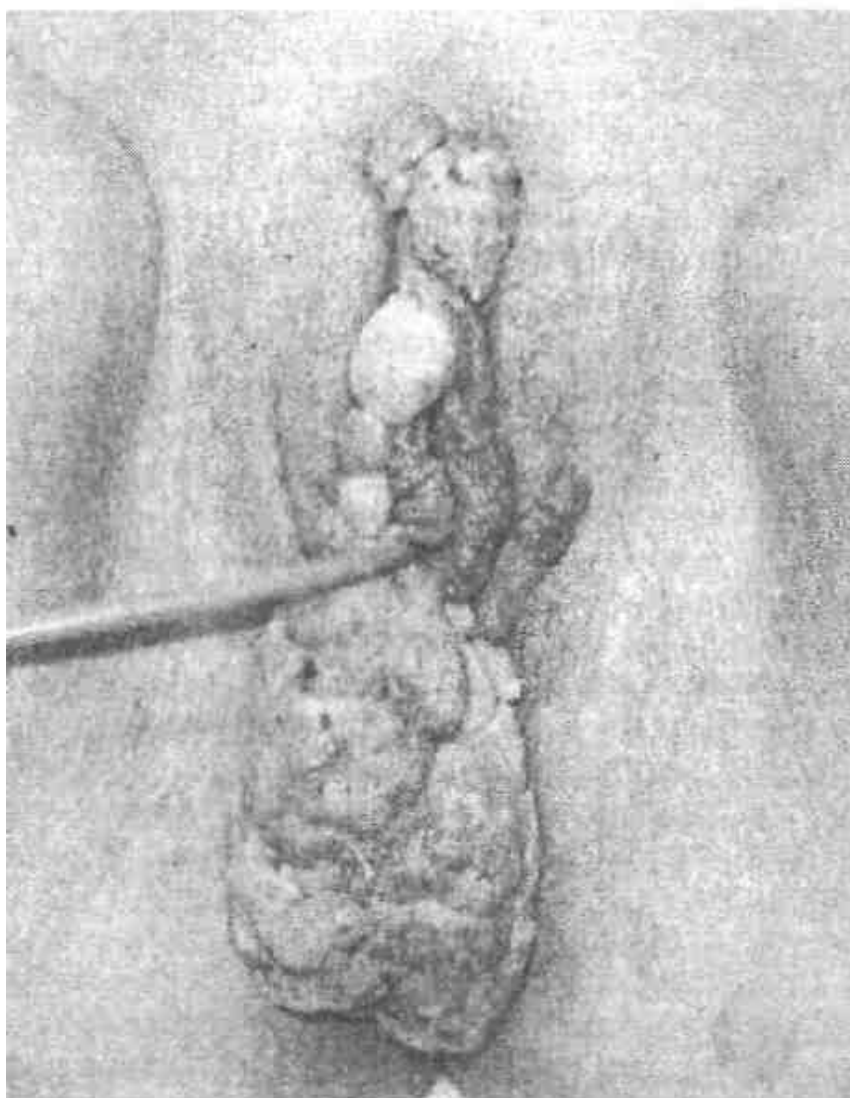


Фото 25. ПВЧ у беременных женщин, находившихся на лечении в ДРЦОМД

существует убедительных доказательств диссеминированной вирус-мией ПВЧ. В то же время, согласно данным некоторых исследований, ДНК ПВЧ обнаруживается в лейкоцитах периферической крови. Возможна восходящая трансмиссия ПВЧ через поврежденные амниотические оболочки. Некоторые исследования рассматривают сперму как вектор переноса ПВЧ внутриутробно. Обнаружение ДНК ПВЧ в семенной плазме и клетках спермы предполагает инфицирование клеток спермы ПВЧ и экспрессию определенных генов ПВЧ в этих инфицированных клетках.

В доказательство внутриутробного приобретения инфекции приводятся исследования врожденных кондилом после родоразрешения при помощи кесарева сечения без преждевременного излития околоплодных вод. По данным некоторых исследователей, ПВЧ ДНК была обнаружена в околоплодных водах у женщин с поражениями шейки матки.

В заключение можно отметить, что вертикальная трансмиссия ПВЧ имеет место, но проявления внутриутробного, внутриродового и послеродового путей передачи не являются полностью исследованными. Популяции исследований в большинстве случаев бывают довольно маленькими, и методы определения ПВЧ ДНК не являются одинаково чувствительными. Установленная частота трансмиссии от матери ребенку колеблется от 4 до 84%, но из-за малого объема большинства исследований и различной чувствительности применяемых ПВЧ ДНК-тестов невозможно установить точную частоту.

Клинические проявления у новорожденного

Большое количество исследований обнаружило связь между материнской генитальной инфекцией ПВЧ и обнаружением ПВЧ ДНК в слизистых рта, носоглотки и гениталий новорожденных.

Первый случай предполагаемой трансмиссии вирусной кондиломы от матери ребенку во время родов был описан в 1956 году. У детей от матерей с рецидивирующим респираторным папилломатозом генитальные кондиломы во время родов или беременности наблюдались в 54-67% случаев.

Риск появления у новорожденного повреждений гортани в результате вирусной трансмиссии от инфицированной матери по имеющимся данным — от 1:80 до 1:1,500.

Установлено, что кесарево сечение снижает риск ювенильного рецидивирующего респираторного папилломатоза в 5 раз, риск по-

вышается в 2 раза при рождении первенца, а также при возрасте матери менее 20 лет.

Среди возможных механизмов инфицирования ребенка ВПЧ рассматривают:

— *вероятные* (при прохождении через родовые пути; восходящая инфекция через поврежденные амниотические оболочки; горизонтальное распространение вируса от родителей);

— *маловероятные* (через предметы и одежду; при грудном вскармливании; наличие генома ВПЧ в гаметях; через кровь).

У таких детей в дальнейшем могут развиваться папилломы в гортани. Папилломы гортани относятся к наиболее часто встречающимся доброкачественным опухолям гортани детей с реальной возможностью летального исхода.

Диагностика папилломавирусной инфекции

Диагностика папилломавирусной инфекции может быть как простой, так и сложной. Для этого используют физикальное, коль-поскопическое, цитологическое обследование, лабораторные методы по определению ВПЧ-антигена.

Физикальное обследование довольно простое и неинвазивное, однако использование только этого метода для диагностики ВПЧ-инфекции шейки матки недостаточно. В то же время при наличии типичных остроконечных кондилом на аногенитальной области такое обследование в 90% позволяет поставить визуальный диагноз. В этом случае оцениваются: форма бородавок, атипичные проявления, пигментация или изменение цвета, подвижность, размеры до 1 см (папиллома Бушке-Ловенштейна), а также проводят дифференциальную диагностику с:

- 1) нормальной анатомической структурой;
- 2) вестибулярной складкой;
- 3) подкожной железой;
- 4) контагиозным моллюском;
- 5) себорейный кератозом;
- 6) лишайными поражениями;
- 7) кожными tags;
- 8) меланоцитным невусом;
- 9) сифилитическими кондиломами.

Ценным диагностическим методом является кольпоскопия, которая позволяет выявить плоские и субклинические проявления папилломавирусной инфекции и определить участок, с которого необходимо проводить биопсию. Кольпоскопическое исследование

-----Глава 5 -----

должно включать осмотр вульвы, вагины и ануса. Подозрительные участки обрабатывают 3-5%-ным раствором уксусной кислоты и повторно осматривают через 5 минут.

Важным звеном в скрининге всевозможных клинических изменений шейки матки является цитологическое исследование. Клиническая и субклиническая инфекция ПВЧ имеет типичные цитологические изменения эпителиальных клеток. К последним относятся: койлоцитоз, характеризующийся перинуклеарной вакуолизацией; дискариоз — увеличением и гиперхромазией ядра, а также увеличением числа ядер; атипичные парабазальные клетки. В повреждениях, вызванных ПВЧ, могут обнаруживаться сквамозные клетки с увеличенными темными пикнотическими ядрами без койлоцитоза, называемые «дискератиноцитами». Койлоциты — специфические маркеры ВПЧ-инфекции.

При использовании светового микроскопа экзофитные повреждения, вызванные ПВЧ, характеризуются определенной морфологией: гиперплазией базальных клеток, акантозом, паракератозом, папилломатозом, койлоцитозом и ядерной атипией. В доброкачественных повреждениях, вызванных **ПВЧ**, выявляется нормальное созревание клеток во всех клеточных слоях с присутствием койло-цитов над парабазальным слоем и выше. Нуклеарный полиморфизм и увеличение ядер является минимальным или отсутствует, а митозы — нормальные.

С другой стороны, при интраэпителиальной неоплазии наблюдается атипичное созревание клеток, а койлоциты обнаруживаются в верхней трети эпителия, иногда со случайным фокальным распределением. Характерны признаки дискариоза — увеличения ядра, полиморфизм и ненормальные митозы.

Раньше диагностика ВПЧ осуществлялась при обнаружении вирусных структурных протеинов (вирусных антигенов) в материалах биопсии с применением поли- или моноклональных антител. Однако методом иммуногистохимии (ИГХ) могут быть диагностированы только продуктивные инфекции с экспрессией структурных протеинов. При латентном течении или инфекции без репликации, а также в случаях интеграции ВПЧ ДНК в геном хозяина не могут быть определены использованием ИГХ. В настоящее время широко применяются молекулярно-биологические методы — в частности, ПЦР и ДНК-гибридизация (Hibrid Capture).

С применением данного теста стало возможным определение более чем 70 различных типов ВПЧ. Этот тест способен различить наличие ВПЧ-серотипов «низкого риска» и «высокого риска».

ВПЧ не может быть выделен в культуре клеток, а в большинстве клинических материалов вирионы редко присутствуют. Образование антител затруднено из-за отсутствия подходящих антигенных мишеней, и, кроме того, развитие серологического анализа отстает от тестирования ДНК.

Лечение

Терапия больных с ПВЧ-инфекцией сводится к непосредственному воздействию на очаг поражения с помощью различных средств и методов (удаление кондилом и атипически измененного эпителия). Методы лечения клинических форм ПВЧ подразделяются на следующие основные группы:

1. Применение цитотоксических препаратов:

- подофиллин;
- подофиллотоксин (кондилилин);
- 5-фторурацил.

2. Деструктивные методы:

Физические (хирургические):

- криотерапия;
- лазеротерапия;
- диатермокоагуляция;
- эксцизия.

Применение любого хирургического метода лечения повреждений, вызванных ВПЧ, является успешным. Хирургическое вмешательство оказывает значительное влияние на течение генитальной инфекции **ВПЧ**, но не гарантирует тотального устранения вируса.

Химические:

- трихлоруксусная кислота;
- фerezол;
- солкодерм.

3. Иммунологические методы:

- а-, в-, у-интерфероны.

4. Комбинированные методы:

• сочетанное применение различных методов лечения (криотерапия, лазерное иссечение, электрокоагуляция, диатермокоагуляция, озонотерапия).

Для лечения шейки матки предпочтительны хирургические и комбинированные методы лечения. Женщины с повреждениями, вызванными ПВЧ без CIN (cervical intraepithelial neoplasia — интраэпителиальная неоплазия шейки матки), требуют всего лишь тщательного наблюдения без лечения, так как большинство по-

вреждений исчезают спонтанно. Остается неизвестным, требуют ли подобные повреждения лечения для предотвращения сексуальной и вертикальной трансмиссии инфекции ПВЧ.

Лечение кондилом

Подофиллин представляет собой смолу, полученную из растений *P. peltatum* и *P. emodi*. Препарат применяется при лечении некератизированных бородавок препуциального мешка, головки полового члена, венечной борозды, вульвы. Рекомендуются применение 10-25% -ного раствора подофиллина в сочетании с настойкой бензоина (смывается через 4-6 часов после процедуры) с интервалом 3-6 дней в течение максимум 5 недель. Чтобы избежать возможных проблем с абсорбцией и токсичностью, рекомендуется за одну процедуру на эпителий наносить не более 0,5 мл 20%. Не рекомендуется применять подофиллин для лечения бородавок влагалища, уретры или перианальной области, а также в период беременности.

Подофиллотоксин — является действующим веществом препарата кондилиин (0,5%-ного спиртового раствора). Применяется 2 раза в день в течение 3-х последовательных дней в неделю в течение максимум 5 недель для лечения больных с небольшим количеством неороговевающих бородавок. Пациенты могут применять подофиллотоксин, смазывая кондиломы хлопковым или пластиковым тампоном. Общая зона обработки не должна превышать 10 см², а общий объем использованного подофиллотоксина — 0,5 мл в день. Подофиллотоксин не применяется при лечении бородавок, расположенных в области Бульварного кольца.

Для лечения остроконечных кондилом аногенитальной области применяется *5-фторурацил (5-ФУ)* в виде 5% -ного крема, который является цитотоксическим препаратом, антагонистом пиримидина, нарушающим синтез и клеточной, и вирусной ДНК. Он может вызвать тяжелый контактный дерматит, что является причиной его ограниченного применения. Препарат эффективен для лечения интравагинальных кондилом и поражений терминальной части уретры. 5-фторурацил назначается 1 раз в день на ночь в течение недели или 1 раз в неделю в течение 10 недель. При лечении кондилом терминальной части уретры крем вводится в уретру непосредственно после мочеиспускания, применяется 1 раз в день на ночь в течение 3-8 дней. 5-ФУ может применяться в сочетании с CO₂-лазером для профилактики рецидивов.

Криотерапия с применением жидкого азота, оксида азота и диоксида углерода является безопасным и эффективным методом лечения бородавок любой локализации, особенно кондиллом терминальной части уретры, влагалища и анального отверстия. Криотерапия применяется в виде одной процедуры замораживания от 10 до 120 секунд или двух отдельных циклов замораживания-оттаивания (замораживание от 10 до 90 секунд). Процедуры проводятся 60-90 секунд при помощи криозонда (оксид азота) или 10-20 секунд — при помощи криоспрея (жидкий азот). Обычно при проведении криотерапии обезболивание не требуется. При необходимости достаточно эффективным является нанесение крема EMLA (Astra) за 10-15 минут (на слизистые оболочки) или за 30-40 минут (кожа) до процедуры. Через 1-3 дня после процедуры могут развиваться местное покраснение и припухлость с последующим образованием пузырей, вскрытие которых приводит к изъязвлениям, заживающим в течение 1-2-х недель. Промывание солевыми растворами снимает неприятные ощущения и предотвращает развитие вторичной инфекции.

Эффективными методами лечения бородавок являются их *хирургическое иссечение*, *электрохирургия* или их комбинация. Могут применяться электрокаустик, электрокоагуляция и фульгу-рация. Бородавки могут быть успешно удалены за 1-2 процедуры. Отрицательными моментами лечения являются необходимость обезболивания и возможность послеоперационного рубцевания.

Для лечения кондиллом аногенитальной области применяются *углекислотные и неодимовые лазеры*, работающие в области инфракрасного излучения. Углекислотные лазеры меньше повреждают окружающие ткани, а неодимовые лазеры обладают более выраженным гемостатическим эффектом. Этот метод имеет такую же эффективность, как и электрохирургические методы или хирургическое иссечение, но почти не сопровождается рубцеванием. Сдерживающими моментами являются высокая стоимость оборудования и необходимость в обучении персонала.

Трихлоруксусная кислота (ТХУ), или *дихлоруксусная кислота* в концентрации 80-90%, является слабым деструктивным химическим препаратом, который вызывает образование локального коагуляционного некроза. Он обычно применяется для лечения бородавок аногенитальной области. ТХУ вызывает побеление эпителия, чувство покалывания и местную реакцию в виде мокнутия. Для удаления непрореагировавшей кислоты применяют тальк или пищевую соду. При необходимости процедуру повторяют каждую неделю. Если кондиломы остаются после 6 аппликаций, следует

применять другие терапевтические методы. Не рекомендуется использовать препарат для лечения вагинальных и уретральных кондилом. 90% -ный раствор ТХУ является препаратом выбора для лечения кондилом вульвы, препуциального мешка, венечной борозды и головки полового члена в качестве альтернативы подо-филлина и подофиллотоксина, а также в тех случаях, когда эти препараты противопоказаны (период беременности).

Солкодерм — кератолитическое средство, состоящее из азотной (65%) и других кислот. Применяется в виде раствора.

Для лечения остроконечных кондилом используются а-, Р-, у-интерфероны (ИФ). Местное применение интерферонов оказалось неэффективным при лечении остроконечных кондилом аноге-нитальной области. Наиболее предпочтительно использование а-ИФ внутриочагово и системно (подкожно, внутримышечно и внутривенно). Интерфероны являются эндогенно вырабатываемыми цитокинами, которые обладают противовирусным, антипроли-феративным и иммуномодулирующим действием *in vitro* и *in vivo*. Не отмечено эффекта от применения ИФ при лечении крупных кондилом, а также у пациентов с иммунодефицитом. Наиболее предпочтительным является комбинация ИФ с различными другими методами (например, лазерное иссечение). В последние годы интерфероны стали широко применяться для профилактики рецидивов остроконечных кондилом после хирургического удаления СО₂-лазером. Для этих целей используется а-интерферон в виде местных аппликаций в течение 7-14 дней.

Различные терапевтические методы в 50-94% случаев эффективны в отношении наружных генитальных кондилом, а уровень рецидивирования составляет около 25% в течение 3-х месяцев после лечения. Рецидивы генитальных кондилом чаще связаны с реактивацией инфекции, а не с реинфекцией от половых партнеров. При отсутствии терапии генитальные кондиломы могут разрешаться самостоятельно, оставаться без изменения или прогрессировать. Специфических анти-ВПЧ-препаратов не существует.

Лечение кондилом у беременных

Кондиломы аногенитальной области обычно обостряются во время беременности и зачастую регрессируют в послеродовой период. Трихлоруксусная кислота или криотерапия являются методами выбора *во время беременности* при лечении кондилом, если они являются не слишком большими и не слишком распространенными. Резистентные кондиломы лучше всего лечить при помощи

лазерной терапии. При невозможности проведения лазерной терапии разумной альтернативой являются хирургическое иссечение бородавок, электрохирургия или комбинация этих двух методов. При подозрении на возможность возникновения осложнений при родах методом выбора является кесарево сечение. Однако опасность инфицирования респираторного тракта ребенка **ВПЧ** при родах не является слишком большой, чтобы рекомендовать родо-разрешение путем операции кесарева сечения. Цитотоксические препараты (подофиллин, подофиллотоксин и 5-ФУ) противопоказаны для лечения беременных.

Профилактика

Высокие требования к гигиене и адекватное очищение зараженных предметов являются основой в контролировании трансмиссии ПВЧ. ПВЧ-инфекцию относят к инфекциям, передаваемым половым путем (ИППП), что требует осуществления своевременных профилактических мероприятий:

- выявление и лечение больных с кондиломатозом гениталий других инфекций аногенитальной области;
 - активное лечение кондилом аногенитальной области на ранних стадиях и дальнейшее наблюдение для своевременного выявления их прогрессирования;
 - обучение больных использованию барьерных контрацептивов;
 - ограничение случайных сексуальных контактов для предотвращения инфицирования (либо реинфицирования) **ВПЧ** и другими **ИППП**;
 - выявление, обследование и лечение половых партнеров;
 - скрининг всех женщин с бородавками аногенитальной области на наличие CIN (цервикальной внутриэпителиальной неоплазии) с применением цитологического исследования и кольпоскопии;
 - активное лечение клинических форм ПВЧ-инфекции.
- Любые средства предотвращения развития инфекции **ПВЧ** у новорожденного связаны с адекватным лечением заболевания матери.

Выводы

1. В зависимости от вызываемых повреждений (таких как доброкачественные гиперпластические, предраковые и раковые) **ПВЧ** подразделяются на ПВЧ низкого и высокого риска.

2. Распространенность ПВЧ чрезвычайно высока — обнаруживается в гениталиях у 40-80% женщин. Однако только у некоторых людей наблюдаются клинические проявления ПВЧ-инфекции в области гениталий.

3. Распространенность клинически обнаруживаемых повреждений в результате генитальных инфекций ПВЧ среди женщин составляет только 1-3%.

4. У большинства людей инфекции ПВЧ протекают в субклинической или латентной форме, а среди женщин субклиническая инфекция ПВЧ составляет 13-34%.

5. Подавляющее большинство инфекций ПВЧ обнаруживается у женщин детородного возраста и наиболее часто — в возрасте от 18 до 30 лет. ПВЧ-инфекции могут иметь значение в сфере перинатального и педиатрического здоровья.

6. Возможна вертикальная трансмиссия от инфицированной матери к новорожденному.

7. Для диагностики папилломавирусной инфекции используют физикальное обследование, кольпоскопическое, цитологическое обследование, лабораторные методы по определению ВПЧ-антигена.

8. Для лечения остроконечных кондилом используются различные виды химических коагулянтов, цитостатиков и физиохирургических методов.

9. Для лечения шейки матки предпочтительны хирургические методы лечения.

10. Женщины с повреждениями, вызванными ПВЧ без CIN (cervical intraepithelial neoplasia — интраэпителиальная неоплазия шейки матки), требуют всего лишь тщательного наблюдения без лечения, так как большинство повреждений исчезают спонтанно.

11. Трихлоруксусная кислота или криотерапия являются методами выбора во время беременности при лечении кондилом.

12. Все женщины с бородавками аногенитальной области должны быть обследованы на наличие CIN (цервикальной внутриэпителиальной неоплазии) с применением цитологического исследования и кольпоскопии.

13. Профилактика инфекции ПВЧ у новорожденного связана с адекватным лечением заболевания матери.

5.11. ЛИСТЕРИОЗ

Листерииоз (синонимы: листереллез, болезнь реки Тигр, невсел-лез, гранулематоз новорожденных) — редкая, но тяжелая инфекционная болезнь из группы зоонозов. Однако в последние годы стало очевидным, что листерииоз — это инфекция пищевого происхождения. У человека заболевание протекает либо в виде острого сепсиса (с поражением центральной нервной системы, миндалин, лимфатических узлов, печени, селезенки, половых органов), либо в хронической форме (бессимптомного носительства). Листерииоз встречается во всех странах мира. По данным ВОЗ (1993), в 1990 году было сообщено о 1167 случаях листерииоза, подтвержденного выделением возбудителя. В странах Европы наблюдалось 818 случаев, в Северной Америке — 197, Южной Америке — 17, Океании — 65, Азии — 69 и в Африке — 1. Смертность колебалась от 5 до 33%. Среди умерших 147 новорожденных; 24,8% летальных исходов приходилось на детей в возрасте до 2 месяцев и 34,9% — на людей старше 60 лет. Конечно, выявляют и регистрируют далеко не все случаи листерииоза человека.

Несмотря на широкое распространение листерий, заболеваемость относительно невелика (2-3 случая на 1 млн населения в год). Чаще заболевают городские жители, преимущественно в летнее время.

Для акушеров-гинекологов актуальность листерииоза связана с установлением фактов заражения детей внутриутробно, при трансплацентарной передаче инфекции, которая приводит к генерализованной форме листерииоза у плода. В последнее время участились случаи вспышек листерииоза с тяжелым течением заболевания у матерей и новорожденных, пожилых людей, принимающих иммунодепрессанты, злоупотребляющих алкоголем, наркотиками, ВИЧ-инфицированными.

Этиология

Возбудитель — *Listeria monocytogenes* — представляет собой короткие (0,5-0,6 мкм) палочки или коккобактерии, грамположительные, аэробы, подвижные, растут в виде гладких колоний. Капсул и спор не образуют. По наличию термолабильных жгутиковых (H) и термостабильных соматических (O) антигенов листерий подразделяются на 4 серологических типа (1-4), причем типы 1, 3 и 4 подразделяются на подтипы (a, b, c, e). В настоящее время в мире

90% всех случаев заболеваний человека вызывают возбудители типов 4b, 1b, 1a. Листерии устойчивы во внешней среде. Они длительно сохраняются в испражнениях, почве, зерне, во льду, могут размножаться при температуре холодильника (4-6 °C), быстро погибают при нагревании, под воздействием дезинфицирующих препаратов, чувствительны к антибиотикам тетрациклиновой группы, пенициллинам, рифампицину, стрептомицину, эритромицину.

Резервуаром инфекции в природе являются многие виды грызунов, преимущественно мышевидных. Выделяют листерии также от домашних животных (кролики, свиньи, лошади, коровы, куры, утки). Листерии нередко обнаруживаются в различных кормах (силос, сено, зерно), в фекалиях человека (1-5%), а также в различных продуктах.

Основной путь заражения — алиментарный, чаще от употребления загрязненных бактериями продуктов. Листериоз передается через свежий сыр, салат из свежей капусты, пастеризованное молоко, квашеную капусту, сырые сосиски, паштет. Особенно часто человек заражается, употребляя в пищу ранние овощи, при хранении которых в холодильнике происходит накопление листерии и повышение их вирулентности. Инфицирование также происходит при употреблении продуктов от больных животных — молока, мяса, яиц, мороженого, мягких сыров. К лицам с наибольшим риском относят беременных, больных с иммунодефицитом (ВИЧ-инфекция, лимфомы, болезни почек, печени) или принимающих глюкокортикоиды, циклоспорины, цитостатические средства.

Доказано внутриутробное заражение плода от инфицированной листериозом матери. Меньшее значение имеет инфицирование при контакте человека с больными животными.

Воротами инфекции является слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта. Возможно проникновение возбудителя через миндалины, о чем свидетельствуют случаи развития специфического тонзиллита и поражения регионарных лимфатических узлов.

Для развития манифестной формы инфекции большое значение имеет состояние иммунной системы. Листериозом заболевают преимущественно дети первого года жизни и лица в возрасте старше 55 лет. При попадании возбудителя в кровь возникает острая лихорадочная форма заболевания. В дальнейшем происходит фиксация возбудителя в ретикулоэндотелиальной системе (печень, селезенка, лимфатические узлы) и в нервной системе с развитием менингитов и менингоэнцефалитов.

Клиническая картина

Инкубационный период продолжается 2-4 недели. Клиническое течение листериоза отличается разнообразием. Различают следующие формы болезни:

- 1) ангинозно-септическую;
- 2) глазожелезистую;
- 3) железистую;
- 4) нервные формы (менингиты, менингоэнцефалиты, энцефалиты, психозы);
- 5) тифоподобную;
- 6) листериоз беременных;
- 7) листериоз новорожденных (септическое течение).

По течению различают острые, подострые и хронические формы.

Острые формы начинаются внезапно, с ознобом, повышается температура тела, появляются симптомы общей интоксикации (головная боль, бессонница, боли в мышцах, раздражительность), исчезает аппетит. Длительность лихорадки варьирует от 3-х дней до 2-х недель. Заболевание нередко протекает с экзантемой (крупнопятнистой или эритематозной сыпью с преимущественной локализацией в области крупных суставов; иногда на лице появляется характерная сыпь, напоминающая фигуру бабочки). При железистых формах, кроме названных симптомов, отмечают увеличение и болезненность лимфатических узлов (подчелюстных, шейных, подмышечных, мезентериальных). Иногда в клинической картине листериоза на первый план выступают симптомы острого гастроэнтерита, острого пиелита, острого эндокардита. При острых формах листериоза нередко увеличиваются печень и селезенка. Длительность лихорадки варьирует от 3 до 14 дней.

Из других форм листериоза можно отметить относительно благоприятно протекающий листериоз кожи, возникающий у ветеринарных работников и других лиц, постоянно контактирующих с животными. У них болезнь протекает в виде пустулезной сыпи на коже. Из гноя пустул можно выделить листерии.

При хронических формах листериоза возбудитель длительное время может находиться в организме, не вызывая заметных клинических проявлений. Иногда они дают обострение в виде легких гриппоподобных состояний или обострения хронического пиелита. При иммуносупрессии организма на фоне новообразований, лейкозов, лимфогранулематоза, приема кортикостероидов и др. у этих лиц возможно обострение листериоза и даже генерализация ин-

фекции. Иногда в этих случаях развивается своеобразный вариант болезни в виде хроническо-септического листериозного эндокардита. Описаны случаи передачи и генерализации инфекции при пересадке почки.

Листериоз беременных

Беременные заболевают листериозом преимущественно в III триместре. Инфицирование в ранние сроки может приводить к самоабортам, хотя удельный вес листериоза от общего числа спонтанных абортов менее 2%. Беременные могут заболеть любой из описанных выше форм листериоза. Однако у большинства женщин, у которых родился ребенок с врожденным листериозом, нет типичных проявлений этой инфекции. Некоторые авторы отмечают, что у беременных за несколько недель до родов наблюдается лихорадка, протекающая с болями в мышцах, ознобом, иногда — с гнойным конъюнктивитом и тонзиллитом. Иногда во время беременности наблюдаются случаи легких гриппоподобных форм заболевания. Вероятно, это признаки обострения (активизации) латентного листериоза, который часто отмечается у беременных женщин. Так, при многократном (до 7 раз) обследовании испражнений 137 беременных женщин листерии были выделены у 60 (44%). В другом исследовании листерии в испражнениях беременных обнаруживались в 12%, а в меконии новорожденных выделены лишь в 0,7% случаев. Таким образом, не всякое бактерионосительство приводит к внутриутробному инфицированию плода.

При наличии хронической формы листериоза у беременных возможно внутриутробное заражение плода.

Врожденный листериоз

Внутриутробное инфицирование происходит не в результате бессимптомной инфекции (носительства), а вследствие обострения латентного листериоза во время беременности. При заражении плода рождается мертвый или недоношенный ребенок, который неизбежно погибает в течение первых 2-х недель жизни. Врожденный листериоз характеризуется тяжелым течением и является своеобразным септическим заболеванием, сопровождающимся образованием специфических гранул в различных органах. Эту форму называют септико-гранулематозной или гранулезным сепсисом. Микроскопически — мелкие очажки воспаления, в центре которых среди распадающихся лейкоцитов выявляется большое число

частью фагоцитированных очень мелких палочек. В дальнейшем в периферических участках очажка появляется примесь фибрина, а позднее — разрастания грануляционной ткани, состоящей в основном из гистиоцитов. Макроскопически — очажки (листериомы) желтоватого или серого цвета, нередко с красной каемкой. При наиболее частом гематогенном инфицировании они выявляются прежде всего в печени, однако могут образовываться и в других органах, особенно в легких. При более редком заражении — околоплодными водами, содержащими листерии, — преобладает поражение легких (при их вдыхании) или кишечника (при их заглатывании) аналогичного характера.

При заражении новорожденного во время родов признаки врожденного листериоза появляются через 1-2 недели после рождения. Основные симптомы заболевания: лихорадка (38-39 °С и выше), одышка, заложенность носа, цианоз. Поражаются не только верхние дыхательные пути, но и легкие. Листерии могут обусловить бронхопневмонию, протекающую иногда с выраженными нарушениями бронхиальной проходимости и ателектазами, иногда развивается гнойный плеврит. В отдельных случаях пневмония протекает как интерстициальная. У большинства больных увеличена печень, наблюдается желтуха; спленомегалия встречается реже.

Помимо желтухи и цианоза у отдельных больных появляется экзантема, которая захватывает туловище и конечности. Вначале появляются темно-красные пятна, затем они превращаются в папулы, а некоторые — в везикулы. Отдельные элементы сыпи могут сливаться. Возникают менингеальные симптомы, иногда — судороги, неравномерность сухожильных рефлексов, параличи. В этих случаях мелкие гранулемы обнаруживаются во многих внутренних органах. Это своеобразно протекающий сепсис, который обычно приводит к летальному исходу. При нервных формах листериоза появляются менингеальные симптомы (эта форма наблюдается у 75% детей с бактериологически подтвержденным листериозом), симптомы Кернига, Брудзинского, ригидность мышц затылка. Возможны симптомы энцефалита.

В более легких случаях сыпи может не быть, иногда наблюдаются фарингит, конъюнктивит, ринит, понос. После выздоровления у 15-20% реконвалесцентов сохраняются резидуальные явления со стороны центральной нервной системы. Особенностью сепсиса новорожденных, в отличие от сепсиса у детей более старшего возраста и взрослых, является отсутствие гиперплазии селезенки и лимфатических узлов.

Показания к обследованию новорожденных:

- у матери имелось лихорадочное состояние непосредственно перед или во время родов;
- отмечается окраска амниотической жидкости меконием;
- появляются признаки неонатальной инфекции.

Диагностика

Клиническая диагностика затруднена, поэтому необходимо лабораторное подтверждение диагноза.

Культивирование. Бактериологическим материалом для исследования являются кровь, смывы зева, цереброспинальная жидкость, околоплодные воды, плацента, органы мертворожденных или умерших. Для этих целей требуются специальные селективные среды. Для дифференцирования возбудителя листериоза от других представителей рода *Listeria* применяют тест САМР и реакции ферментации.

Серология. Выявление антител к листериям проводят с помощью непрямого теста флюоресцирующих антител (НТФА). Однако серологическая диагностика недостаточно эффективна из-за ложноположительных результатов, что обусловлено антигенным родством листерий и грамположительных бактерий (стафилококков).

Фаготипирование. Существующая методика фаготипирования не имеет диагностической ценности, так как 36% штаммов являются нетипируемыми.

Гистология. При гистологическом исследовании выявляются такие характерные изменения, как микроабсцессы диаметром до 10 мм, воспаление ворсин и пуповины, а также хорионамнионит.

Диагностика во время беременности. Анализ материнской крови на наличие антител обычно бывает малоинформативным, но его можно применять для определения роли *Listeria* как вероятной причины недавнего выкидыша, а в ретроспективном аспекте — как этиологического фактора менингита (если бактерии не удалось выделить). Этот тест не используют в качестве скрининг-теста для исследования сывороток, взятых в острой стадии инфекции и в неонатальный период, а также для обследования бессимптомных пациентов, которые, возможно, инфицировались. Поскольку у пациентов часто обнаруживаются достаточно высокие уровни антител, поэтому невозможно провести дифференцирование между текущей и анамнестической (перенесенной) инфекцией.

Лечение и тактика ведения беременных

Прерывание беременности не является необходимым, так как листериоз у матери не всегда приводит к инфицированию и развитию заболевания плода.

Во время острого эпизода болезни целесообразно отказаться от стимулирования родов. Что касается токолитических средств, то к этому следует относиться с большой осторожностью. Окончание острого периода заболевания не является показанием для стимуляции родовой деятельности, даже в тех случаях, когда нет данных о какой-либо патологии плода.

Антибактериальную терапию предпочтительно начать сразу, как только заподозрено заболевание. Препаратом выбора для беременных является группа пенициллинового ряда: пенициллин, ампициллин или амоксициллин. Альтернативное лечение: гентамицин, сульфаметаксазол, рифампицин, ванкомицин, тетрациклин и хлорамфеникол.

Беременным проводят двухнедельный курс бензилпеницилли-на 240000-320000 ЕД/кг в сутки в 6 приемов или ампициллин 150-200 мг/ кг в сутки в 4 приема. При аллергии к пенициллину назначают бисептол — 15-75 мг/кг в сутки в 3 приема.

Лечение новорожденных

Активное раннее лечение инфекции определяет исход заболевания. Антибактериальное лечение рекомендуется начинать с ампициллина — 150-200 мг/кг в сутки в 4 приема. Можно добавить гентамицин в дозе 6 мг/кг в сутки в 4 приема или канамицин. При поражении ЦНС — бензилпенициллин 320000-480000 ЕД/кг в сутки или ампициллин 200-300 мг/кг в сутки в 6 приемов. Лечение должно продолжаться в течение 3-х недель, но введение амино-гликозидов можно прекратить несколько раньше. Длительность терапии при менингите у больного с нормальным иммунным статусом — 2-3 недели после нормализации температуры тела. При им-мунодефицитном состоянии длительность терапии — 4-6 недель. Наряду с антибиотикотерапией иногда возникает необходимость в активном поддержании функции дыхания и нормализации кровяного давления. Может возникнуть необходимость в интубации трахеи и аспирации мекония из отделов трахеи.

Профилактика

Во время беременности следует несколько изменить диету, избегая при этом чрезмерных ограничений. Исключить мягкие сыры, особенно сыры домашнего изготовления. Плавленые, твердые сыры и прессованный творог абсолютно безопасны. Следует избегать употребления паштетов (кроме консервированных), сырого мяса и недостаточно термически обработанных мяса и птицы, а также салатов, продаваемых в упаковке, и квашеной капусты.

Следует соблюдать гигиенические мероприятия:

- не допускать проникновения грызунов в жилые, складские, подсобные и другие помещения. Систематически истреблять грызунов всеми доступными методами;

- уборку жилых и других помещений, где возможно наличие грызунов или больных животных, проводить только влажным способом, с применением бытовых хлорсодержащих средств;

- содержать садовые и дачные участки в чистоте и порядке: освобождать от производственного и строительного мусора, зарослей бурьяна, дикорастущего кустарника — убежищ для грызунов;

- не пользоваться водой, предназначенной для хозяйственных нужд, а также из неблагополучных источников (водоемов, колодцев);

- хранить продукты и воду в закрытых емкостях, недоступных для грызунов; воду, используемую для питья, обязательно кипятить;

- строго следить за состоянием здоровья сельскохозяйственных, домашних животных и птиц. При малейшем подозрении на их заболевание немедленно обращаться за помощью к ветеринарному врачу. После контакта с животными тщательно мыть руки с мылом;

- постоянно уделять внимание состоянию своего холодильника: оттаивать и тщательно мыть с мылом каждые две недели, продукты хранить отдельно, в закрытой посуде. Прежде чем класть в холодильник овощи, необходимо очистить их от земли, промыть, просушить; молоко прокипятить (5-10 минут); сырое мясо промыть и положить в полиэтиленовый пакет;

- после обработки мяса и овощей тщательно промывать весь кухонный инвентарь, который использовался для этих целей.

Выводы

1. Листериоз — редкая, тяжелая инфекционная болезнь из группы зоонозов. Встречается во всех странах мира. Резервуаром инфекции в природе являются многие виды грызунов и домашние животные. Основной путь заражения — алиментарный, чаще вследствие употребления загрязненных бактериями продуктов.

2. Заболевание протекает в виде:

— острого сепсиса (с поражением центральной нервной системы, миндалин, лимфатических узлов, печени, селезенки, половых органов);

— хронической формы (бессимптомного носительства).

3. Для акушеров-гинекологов актуальность листериоза связана с установлением внутриутробного заражения детей. Инфицирование в ранние сроки беременности может приводить к самоаборту. Первичное инфицирование листериозом происходит в III триместре.

4. Внутриутробное инфицирование — результат обострения латентного листериоза во время беременности, что проявляется в виде легких гриппоподобных форм заболевания, инфекций моче-выводящих путей или в более тяжелых формах. Возможен фатальный исход у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

5. Врожденный листериоз характеризуется тяжелым течением и нередко приводит к гибели детей в течение первых 2-х недель жизни; является своеобразным септическим заболеванием, сопровождающимся образованием специфических гранул в различных органах. Заболевание нередко называют гранулематозным сепсисом.

6. Листериоз новорожденных протекает тяжело с высокой летальностью. При заражении младенца во время родов признаки листериоза появляются через 1-2 недели после рождения.

7. Во время беременности с целью профилактики листериоза следует изменить диету, исключить квашеную капусту, мягкие сыры, особенно сыры домашнего изготовления, паштеты (кроме консервированных), сырое мясо и недостаточно термически обработанные мясо и птицу, а также салаты, продаваемые в упаковке. Соблюдать меры гигиены.

5.12. КОРЬ

Это наиболее распространенное из всех детских инфекционных заболеваний, которым болеют все непривитые неиммунизированные люди, имевшие контакт с больными. С момента введения в

1963 году соответствующей вакцины количество известных случаев заболевания корью (например, в США) снизились на 95%. Тем не менее болезнь до сих пор не искоренена, и малые эпидемии продолжают — преимущественно в детских коллективах дошкольного и школьного возраста.

Большинство взрослых в развитых странах иммунизированы или после перенесенного заболевания или после прививок, поэтому случаи заболевания при беременности встречаются не часто. Соответственно и осложнения кори во время беременности наблюдаются редко.

Этиология

Вirus кори — РНК вирус семейства *Paramyxoviridae*.

Основным механизмом распространения является воздушно-капельный, при этом воротами инфекции являются ротоглотка, нос, слизистая конъюнктивы и нижние отделы дыхательных путей. Реже корь может передаваться через одежду или другие личные вещи.

После внедрения вирус размножается в течение 10-12 дней в лимфатических и слизистых эпителиальных клетках с последующим развитием первичной виремии. После чего вирус проникает и размножается в клетках ретикулоэндотелиальной системы с последующим развитием вторичной виремии. В результате диссеминации вируса поражаются кожа, желудочно-кишечный тракт, дыхательная система. Инкубационный период составляет около 10 дней. Приблизительно через 12-14 дней после инфицирования появляется коревая диффузная пятнисто-узелковая сыпь. Вместе с появлением сыпи начинают определяться антитела — как иммуноглобулины G (IgG), так и M (IgM). В этот период из крови легко выделяется свободный вирус. Поэтому инфицированный пациент остается заразным за 4 дня до высыпаний и 3 дня после них. В течение 48 часов после появления сыпи опасность заражения резко снижается. В конце инкубационного периода вирус может быть выделен из крови, мочи, слезной жидкости, секрета слизистых носа и горла.

Клинические проявления

Продромальный период развивается через 10-12 дней после инфицирования и характеризуется неспецифическими симптомами — повышение температуры тела, недомогание. Через 24 часа присоединяются симптомы, характерные для поражения респира-

торного тракта: кашель, насморк. Через 48-72 часа присоединяется конъюнктивит, сопровождающийся светобоязнью. Эти симптомы предшествуют появлению пятен Коплика, которые локализуются на слизистой рта напротив маляров. Пятна Коплика — маленькие нерегулярные, слегка выпирающие белые пятна в центре эритемы. Через 1-2 дня после появления пятен и через 12-14 дней после инфицирования развивается характерная пятнисто-узелковая коревая сыпь. Сыпь сразу же очень хорошо заметна, обычно вначале появляется на шее и голове. Хотя позже она распространяется на туловище, верхние, а затем и нижние конечности, в пик заболевания она преимущественно концентрируется на лице и туловище. Исчезает сыпь в той же последовательности, в которой появлялась.

Наиболее частыми осложнениями кори являются воспаление среднего уха и вторичная бактериальная инфекция верхних дыхательных путей. Сообщалось о частоте осложнений в 1,3-5,7% всех случаев кори, которые достигали 60% всех случаев смерти от кори в развитых странах. Другими серьезными последствиями кори являются острый коревой энцефалит и подострый склерозирующий панэнцефалит. Подострый склерозирующий панэнцефалит — редкое, медленно развивающееся неврологическое заболевание, поражающее от 6 до 22 пациентов на 1 млн случаев кори. Это осложнение развивается в среднем через 7 лет после перенесенной острой коревой инфекции.

Беременность не влияет на клиническую картину кори. В прошлом в литературе были упоминания о высокой частоте осложнений и смертности у инфицированных беременных женщин. В последние десятилетия серьезные осложнения и смерть наблюдаются редко. Наиболее значительным осложнением кори во время беременности может быть вирусная или вторичная бактериальная пневмония. И хотя соотношение случаев смерти к случаям заболеваний существенно снизилось, заболевшие корью женщины во время беременности требуют особого внимания.

Влияние на плод и беременность

Несмотря на то, что точных данных о влиянии кори на плод нет, логично, что острая инфекция, сопровождающаяся виремией, может оказывать неблагоприятное влияние в критические периоды беременности.

Данные о тератогенности кори неоднозначны. Имелось множество сообщений о врожденных пороках после перенесенной при беременности кори, но при этом не были продемонстрированы ха-

рактрные проявления этих аномалий. В общих чертах, если и существует некий повышенный риск пороков развития после перенесенной во время беременности кори, то он незначительный.

Различные авторы в своих сообщениях сходятся в мнении о повышенной частоте преждевременного разрыва плодных оболочек или преждевременных родов у беременных женщин, болеющих корью. Также сообщалось об увеличении частоты самоабортов во время вспышек кори, но эти данные недостаточно доказательны. Большинство сообщений о неблагоприятном исходе беременности были основаны на неспецифических данных без лабораторного подтверждения. Кроме того, высокая температура тела и общее болезненное состояние сами по себе могут привести к повышению частоты абортов. Поэтому в настоящее время нет достоверных доказательств того, что наличие кори у матери связано с повышенным риском самоаборта.

Влияние на новорожденного

Новорожденный может быть инфицирован, если корь у матери проявилась за 7 дней до или в течение 7 дней после родов. Данные о частоте врожденного заражения разрозненны, но они говорят о редких случаях плацентарной передачи возбудителя. Врожденная инфекция определяется как инфекция, проявившаяся в течение десяти дней жизни. При этом спектр ее проявлений может быть различным: от легкого недомогания с кратковременной сыпью до молниеносной фатальной болезни. По данным одних авторов, общая смертность у пораженных новорожденных составляла от 30 до 33%, с учетом значительно более высокой смертности недоношенных младенцев. Постнатальное заболевание корью (после 14 дней жизни) обычно протекает более легко. Имеющиеся данные не позволяют выяснить, облегчают ли врожденное заболевание полученные трансплацентарно антитела в тех случаях, когда сыпь у матери проявилась более, чем за 48 часов до родов.

Диагностика у беременной

Диагностика кори возможна на основании клинических симптомов, характерных для кори. Каждый пациент с температурой тела выше 39 °С, наличием сыпи в течение по крайней мере 3-х дней, кашля, насморка и конъюнктивита должен быть обследован на наличие кори.

Выделение культуры вируса достаточно трудоемко, но диагностика кори возможна путем определения антигена в букальной слизистой конъюнктивы или мочевого тракта с помощью иммуно-флюоресцентной реакции, гемагглютинации или иммуноферментной методики. Для подтверждения диагноза могут быть использованы повышенные титры антител (IgG и IgM), которые начинают определяться в течение 48 часов после появления сыпи. В идеале диагноз должен быть подтвержден в течение 5-10 дней после первого высыпания.

Диагностика у новорожденного

Диагноз врожденной кори базируется на определении в первые 12 дней жизни специфических IgM-антител в сыворотке крови новорожденного.

Лечение

Лечение симптоматическое. Специфического лечения кори в настоящее время не существует как для беременных, так и для небеременных. Однако известно, что иммунный сывороточный глобулин в дозе 0,25 мл/кг массы тела, введенный в течение инкубационного периода (желательно в течение 6 дней с момента заражения), может предупредить развитие инфекции или сделать ее течение более легким. В настоящее время нет данных о том, насколько полезно такое лечение для плода.

Профилактика

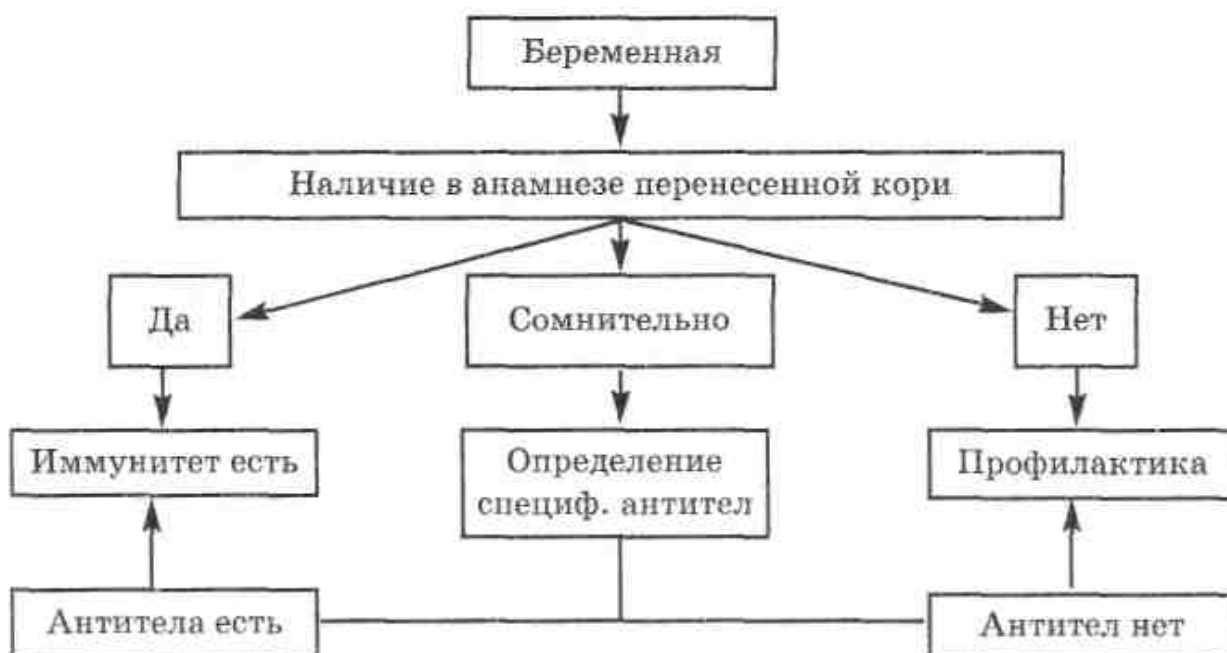
Профилактика состоит в предупреждении контактов с больными. У женщин, планирующих беременность, обследование проводится по следующей схеме (схема 5.6).

Дети, рожденные матерями, заболевшими в последнюю неделю беременности или в первую неделю после родов, должны как можно скорее получить сывороточный иммуноглобулин. После пассивной иммунизации как взрослым, так и детям рекомендуется последующая вакцинация живым ослабленным вирусом, соответственно, в 8 недель и 12 месяцев.

Хотя трансплацентарная передача живого ослабленного вируса при вакцинации не доказана, коревые прививки живым вирусом во время беременности не рекомендуются.



Схема 5.6. Алгоритм профилактики кори у женщин, планирующих беременность



ВАКЦИНАЦИЯ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ ПРОТИВОПОКАЗАНА

Схема 5.7. Алгоритм профилактики кори у беременных

Если неиммунизированная беременная женщина имела контакт с корью, она должна получить иммуноглобулин из расчета 0,25 мл/кг массы тела в течение 6 дней. Если женщина заразилась корью непосредственно перед родами или в родах, такое же лечение необходимо назначить младенцу (схема 5.7).

Выводы

1. Корь — острое, высоко контагиозное заболевание, характеризующееся пятнисто-узелковой сыпью, повышением температуры тела и дыхательными расстройствами.
2. Большинство взрослых в развитых странах иммунизированы или после перенесенного заболевания, или после прививок, поэтому случаи заболевания при беременности встречаются редко.
3. Наиболее значительным осложнением кори во время беременности может быть вирусная или вторичная бактериальная пневмония.
4. Корь у беременной не приводит к развитию врожденной кори.
5. Корь при беременности ассоциируется с повышенной частотой преждевременного разрыва плодных оболочек или преждевременных родов.
6. Новорожденный может быть инфицирован, если материнская корь проявилась за 7 дней до или в течение 7 дней после родов.
7. Вполне возможна диагностика кори, основанная на клинических признаках.
8. Для подтверждения заболевания используется определение повышения титра антител, которые образуются в течение 48 часов после появления сыпи.
9. Диагноз врожденной кори базируется на определении в первые 12 дней жизни специфических IgM-антител в сыворотке крови.
10. Специфического лечения кори в настоящее время не существует как для беременных, так и для небеременных.
11. Введение иммунного сывороточного иммуноглобулина в дозе 0,25 мл/кг массы тела в течение инкубационного периода (желательно в течение 6 дней с момента заражения) может предупредить развитие инфекции или сделать ее течение более легким.

5.13. ВИРУСНЫЙ ПАРОТИТ (СВИНКА)

Это острое инфекционное заболевание, характеризующееся увеличением одной или обеих околоушных слюнных желез при отсутствии гнойного воспаления. Распространены скрытые формы

болезни, которые достигают 30-40% всех случаев. Наиболее часто первично заболевание встречается в детстве в возрасте от 5 до 15 лет. Поэтому многие взрослые иммунизированы еще с детства благодаря перенесенному в клинической или субклинической форме заболеванию, о котором они могут даже не помнить. В связи с этим у взрослых вирусный паротит (ВП) встречается менее чем в 10% случаев всех регистрируемых заболеваний. Даже среди неиммунизированных взрослых ВП-болезнь — необычная. Со времени лицензирования вакцины ВП в 1967 году количество заболеваний сократилось на 98%.

Этиология

Вирусный паротит вызывается РНК-вирусом из семейства Paramyxoviridae.

Источником инфекции является только человек. Вирус передается воздушно-капельным путем, хотя полностью нельзя исключить возможность его передачи через загрязненные предметы (например, игрушки). Следует отметить, что для передачи ВП необходим более тесный контакт, чем для передачи кори или varicella. В течение инкубационного периода, который длится от 8 до 21 дня, происходит местное размножение вируса как в верхних дыхательных путях, так и в местных лимфоузлах. После инкубационного периода развивается виремия, длящаяся от 3 до 5 дней, после чего формируется гуморальный иммунитет. Распространение вируса в органы-мишени, включая околоушные слюнные железы, происходит при виремии. В воспалительный процесс могут быть вовлечены и другие органы: мозг, поджелудочная железа, половые железы, щитовидная железа, молочные железы, а также (что случается редко) почки и сердце.

Наибольшая заразность отмечается за 2 дня до увеличения околоушных слюнных желез, хотя вирус может выделяться со слюной с 6-го дня до вовлечения в процесс слюнных желез до 9-го дня после этого. Клиническая значимость этого факта состоит в том, что скрытая инфекция все же способна быть причиной распространения болезни. После исчезновения болезненных симптомов пациент незаразен.

Клинические проявления

Болезнь проявляется продромальными признаками: общим недомоганием, потерей аппетита, болью в мышцах, жаром и голов-

ной болью. У 60% больных в течение 24 часов развивается паротит, при котором максимальное увеличение желез происходит за 1-3 дня, а затем медленно спадает в течение последующих 3-7 дней. В начальных стадиях паротита отмечается покраснение и припухание наружного отверстия выводного протока слюнной железы. Обычно увеличение желез сопровождается болью, особенно при употреблении чего-либо кислого. Осложнения при ВП бывают редко, но если встречаются, то могут вызывать серьезные заболевания. В 0,5-5 случаях из 100 000 может наступать глухота, обычно односторонняя и постоянная. На 5-7-й день воспаления слюнных желез может проявиться менингоэнцефалит, фактически составляющий от 10 до 15% общего числа асептических менингитов. В литературных источниках встречались сообщения о панкреатитах, миокардитах, воспалениях половых желез и даже о случаях смерти.

У беременных женщин ВП по тяжести течения не отличается от заболевания небеременных женщин того же возраста.

Влияние на плод/новорожденного

Вirus свинки во время стадии виремии может проникать через плаценту к плоду. Риск самопроизвольного аборта в I триместре у пациенток с паротитом увеличивается вдвое. Аборты обычно происходят в течение 2-х недель после проявления болезни. О различиях в частоте потерь при заболевании вирусным паротитом у беременных женщин во II или III триместрах в литературе не сообщалось. Также нет доказательств повышения частоты преждевременных родов. Неизвестен также риск пороков развития плода от зараженных матерей. Однако имеются гистологические доказательства того, что вирус ВП может заражать и повреждать развивающиеся ткани человеческого эмбриона.

Вirus обсеменяет лишь отдельные органы плода, поэтому сообщения о связи врожденного паротита и пороков у плода исключительно редки. Несколько объемных исследований не выявили существенного повышения частоты пороков развития плода. Видимо, случаи ВП при беременности настолько редко касаются плода, что подсчитать эти данные невозможно. Следовательно, в настоящее время нет оснований считать заболевание матери вирусным паротитом показанием для прерывания беременности.

Остается нерешенным вопрос о связи врожденного вирусного паротита и фиброэластоа эндокарда вследствие противоречивости сообщений. Тем более, что с появлением эффективной вакцины

стали редкими как сам врожденный вирусный паротит, так и эндокардиальный фиброэластоз.

Клинические проявления вирусного паротита у новорожденных вследствие дородового внутриутробного поражения наблюдаются крайне редко. В литературе было лишь несколько сообщений о дородовой передаче ВП, во всех этих случаях младенцы остались живыми и без каких-либо последствий.

Диагностика

Клинические проявления вирусного паротита обычно настолько типичны, что нет необходимости в проведении лабораторных исследований для установления диагноза. Но лабораторные исследования могут быть полезными для диагностики подозрительных случаев заболевания при отсутствии проявлений паротита, а также для дифференциальной диагностики при заболеваниях, похожих на ВП. Вирус может выделяться из слюны, цереброспинальной жидкости, а также из мочи, собранной в течение 4-х дней после проявления болезни. Также вирус может быть выделен из крови и грудного молока. Кроме того, существуют различные серологические тесты, включая реакцию связывания комплемента, реакции ингибирования гемагглютинации, нейтрализации и ELISA. Наличие инфекции подтверждают четырехкратное повышение титра или проявление сероконверсии в парных сыворотках. В качестве предположительного исследования используется оценка уровня сывороточной амилазы.

Лечение

В настоящее время нет какого-либо специфического лечения ВП. Более того, не назначается даже сывороточный иммуноглобулин, так как не выявлено какой-либо его пользы после уже произошедшего заражения. Обычно назначаются общеукрепляющее и симптоматическое лечение с анальгетиками, постельный режим, холодные или горячие компрессы на околоушные железы.

Профилактика

Профилактика заболевания состоит в предупреждении контактов с больными. При наличии контакта с больным вирусным паротитом

титом беременным противопоказаны прививки, содержащие вакцину с частями ослабленных вирусов. По данным литературы, из последа женщин, прививавшихся во время беременности, вирус выделялся, но при этом о каких-либо поражениях плода не сообщалось.

Выводы

1. Вирусный паротит — это острое инфекционное заболевание, характеризующееся увеличением одной или обеих околоушных слюнных желез при отсутствии гнойного воспаления.
2. Основным путем передачи является воздушно-капельный.
3. У беременных женщин вирусный паротит не отличается по тяжести течения от небеременных женщин того же возраста.
4. Вирус свинки во время стадии виремии может проникать через плаценту к плоду.
5. Клинические проявления вирусного паротита у новорожденных вследствие трансплацентарного заражения наблюдаются крайне редко.
6. В настоящее время нет какого-либо специфического лечения вирусного паротита. Сывороточный иммуноглобулин не назначается, так как не выявлено какой-либо его пользы после уже произошедшего заражения.
7. Профилактика заболевания состоит в предупреждении контактов с больными.

5.14. ГРИПП (ИНФЛЮЭНЦА)

Инфлюэнца, или грипп, — это респираторное вирусное заболевание, сопровождающееся повышением температуры тела, общими симптомами недомогания. Заболевание регистрируется повсеместно с регулярно повторяющимися эпидемиями. Риск заражения во время эпидемии высокий, но наибольшая заболеваемость отмечается у пациентов с хроническими заболеваниями и у пожилых людей.

Существует риск более тяжелого течения и осложнения гриппа у беременных, особенно в третьем триместре. Доказательств наличия связи гриппа с врожденными пороками, абортами или мертворождениями недостаточно. Однако большинство беременных, заболевших гриппом, имеют нормальный перинатальный исход.

Этиология

Вirus гриппа — РНК-содержащий вирус, относится к семейству Orthomyxoviridae, которое делится на три серотипа. Тип А ответственен за наиболее тяжелые формы течения заболевания и является причиной большинства эпидемий. Тип В связан с мягким течением заболевания и реже является причиной эпидемий. Тип С редко встречается и наименее клинически значим. Частота и тяжесть заболевания связаны с антигенной структурой вируса, значительные изменения которой происходят с интервалом в 10-30 лет и приводят к тяжелому течению инфекции. Ежегодные незначительные изменения в антигенной структуре вируса таких последствий не имеют.

Вirus в основном распространяется воздушно-капельным путем и лишь очень редко путем прямого контакта. После заражения в течение инкубационного периода происходит репликация вируса в слизистых оболочках респираторного тракта, что приводит к местным отекам, гиперемии и утрате органами респираторного тракта природных защитных механизмов. Это, в свою очередь, способствует развитию трахеобронхита и повышает риск вторичной патогенной бактериальной инвазии носоглотки.

Клиническая картина

После заражения инкубационный период продолжается от 1 до 5 дней: клинические проявления, начинаясь внезапно, продолжаются 3-7 дней и характеризуются неспецифическими жалобами — головной болью, миалгией, недомоганием и жаром. В течение первых 3-4 дней появляются непродуктивный кашель, насморк, фарингит.

Физикальные признаки включают покраснение горла, рассеянные хрипы в легких и жар. Большинство случаев быстро разрешаются без каких-либо последствий, кроме 1-2-недельного общего недомогания. Изредка у ослабленных больных с хроническими заболеваниями развиваются пневмония или (еще реже) энцефалопатия, которые могут быть фатальными.

Как уже сообщалось, у беременных существует риск более тяжелого и даже потенциально фатального течения заболевания. В большинстве случаев повышение заболеваемости и смертности напрямую связано с развитием пневмонии. Неизвестно лишь следующее: то ли беременные женщины более восприимчивы к самому вирусу гриппа, то ли к развитию пневмонии после инфици-

рования. Тем не менее установлено, что для беременных в третьем триместре существует повышенный риск инфицирования во время первой эпидемической волны вирусом с вновь измененным сероти-пом. Особое внимание должно уделяться пациентам с кардиореспираторными заболеваниями, несмотря на то, что в последние десятилетия фатальные инфекции встречаются редко.

Влияние на плод/новорожденного

Трансплацентарная передача инфекции бывает крайне редко вследствие малой вероятности виремии у матери. Так как вирус не колонизируется в родовых путях, то интранатальное заражение невозможно.

Нет прямых доказательств наличия связи гриппа с врожденными пороками, абортами или мертворождениями, синдромом задержки внутриутробного развития плода — это связано с низкой частотой материнской виремии. Имеются отдельные сообщения о крайне редких случаях трансплацентарного инфицирования плода. Некоторые авторы указывают на то, что перенесенный грипп во время беременности ассоциируется с энцефалией, расщелиной верхней губы, расщелиной неба, но это не является доказанной закономерностью. Не установлена прямая связь между гриппом и преждевременными родами, лишь отмечается повышение их частоты вследствие лихорадки и тяжелого легочного заболевания. Кроме того, отсутствуют доказательства наличия связи между задержкой внутриутробного развития плода и неосложненным течением гриппа. Общее влияние инфекции на организм матери приводит к развитию гипоксии у плода.

Хорошо известна способность новорожденных легко заразиться гриппом вскоре после родов, особенно тогда, когда ребенок трансплацентарно не получил от матери защитных антител. Инфицирование младенца может происходить вскоре после родов типичным (воздушно-капельным) путем.

Грипп у новорожденных клинически может проявляться разнообразно — от бессимптомного течения заболевания или незначительного насморка до неонатального сепсиса.

Диагностика

Вследствие неспецифических клинических проявлений заболевания поставить диагноз гриппа весьма трудно, за исключением развития болезни во время эпидемии.

Лабораторная диагностика:

1. Выделение вируса из смывов носоглотки. Обычно это возможно в острый период (первые 3 дня заболевания).

2. Серологический метод.

Обычно используют метод связывания комплемента или торможения гемагглютинации. В острый период и в период реконвалесценции определяется 4-кратный подъем титра специфических антител в парных сыворотках.

Лечение

Лечение острого неосложненного гриппа при беременности заключается в проведении общеукрепляющей терапии для облегчения симптомов заболевания. Обычно достаточно соблюдения постельного режима, обильного питья и витаминотерапии. Анти-биотикотерапия не рекомендуется.

Специфические противовирусные химиотерапевтические препараты — амантадин и ремантадин — нарушают жизненный цикл вируса и действуют на вирус гриппа А, но не В. Эти препараты могут использоваться как для лечения, так и для профилактики гриппа в период эпидемии. Амантадин назначается по 100 мг в сутки в 2 приема на протяжении 10 дней; противопоказан во время беременности. Возможно назначение ремантадина в третьем триместре беременности при вспышках гриппа и угрозе инфицирования, особенно женщинам из группы высокого риска (с врожденными пороками сердца и другими хроническими заболеваниями). В то же время нет достаточных материалов клинических испытаний о безопасности и эффективности этого препарата у беременных. Оба препарата в больших дозировках обладают тератогенным действием у животных.

При появлении признаков пневмонии необходима госпитализация и антибиотикотерапия.

Профилактика

Способом предупреждения заболевания является вакцинация, прививки делают пациентам, имеющим риск развития осложнений гриппа, а также всем здоровым людям, которые могут находиться в тесном контакте с больными. Беременным также показана вакцинация, особенно женщинам из группы повышенного риска инфицирования (с кардиореспираторными заболеваниями, врожденными пороками и ревматическими поражениями сердца, ту-

беркулезом, тяжелой астмой, бронхоэктазией, хроническими заболеваниями почек при наличии азотемии или нефротического синдрома, с инсулинрезистентным сахарным диабетом, нервно-мышечными или ортопедическими расстройствами, с серповидно-клеточной анемией). При этом вакцинацию более целесообразно проводить в третьем триместре беременности.

Вакцина содержит инаktivированные (убитые) вирусы типа А и обладает высоким уровнем защиты. Длительность действия вакцины — до 3-х лет. Проведенные исследования показали отсутствие вредных побочных эффектов и тератогенного действия.

Женщины, привитые в любом сроке беременности, трансплацентарно обеспечивают новорожденных высокими титрами специфических противогриппозных антител и тем самым предотвращают инфицирование новорожденных после родов.

Выводы

1. Инфлюэнца, или грипп, — это респираторное заболевание, которое вызывается вирусом гриппа, относящегося к миксовиру-сам. Болезнь регистрируется повсеместно с регулярно повторяющимися эпидемиями.

2. Вирус распространяется воздушно-капельным путем, реже — посредством прямого контакта. Трансплацентарная передача инфекции бывает крайне редко.

3. У беременных существует риск более тяжелого течения заболевания с последующим развитием осложнения — пневмонии. В последние десятилетия фатальные инфекции гриппа встречаются крайне редко.

4. Большинство беременных имеют нормальный перинатальный исход, но существует повышенный риск преждевременных родов и гипоксии плода.

5. Неонатальные инфекции наблюдаются редко, заражение может происходить вскоре после родов типичным, воздушно-капельным путем, когда ребенок трансплацентарно не получил от матери защитные антитела.

6. Лечение острого неосложненного гриппа при беременности заключается в проведении общеукрепляющей терапии.

7. Вакцинация является эффективным способом профилактики заболевания.

8. Беременным также показана вакцинация в третьем триместре, особенно женщинам из группы повышенного риска инфицирования.

ЛИТЕРАТУРА

Адаскевич В.П. Заболевания, передаваемые половым путем. — 2 изд., испр. и доп. — Витебск: Изд-во Витебского медицинского института, 1997.—310 с.

Адаскевич В.П. Инфекции, передаваемые половым путем. — М.: Медицинская книга, 1999. — 416 с.

Айламазян Э.К. Решенные и нерешенные вопросы перинатальных инфекций // Журнал акушерства и женских болезней. — 1998. — № 3. — С.131-132.

Акушерські і перинатальні проблеми Тогч-інфекції: Практ. посібник / З.М. Дубоссарська, Ю.О. Дубоссарська, Т.А. Жержова та ін.; За ред. З.М. Дубоссарської, А.Я. Сенчука. — К.: МЕТА, 2003. — 134 с

Аряев Н.Л., Рожковская Н.Н., Семенов И.В. Практическая перинатология. — К.: Здоров'я, 1999. — 198 с

ВИЧ-инфекция в перинатологии / Под ред. В.Н. Запорожана, Н.Л. Аряева. — К.: Здоров'я, 2000. — 187 с

Врожденные перинатальные и неонатальные инфекции / Пер. с англ.; Под ред. А. Гриноу, Дж. Осборна, Ш. Сазерленд. — М.: Медицина, 2000. — 288 с.

Внутриутробные инфекции и патология новорожденных / Под ред. К.В. Орехова. — М.: Медицина, 2002. — 252 с.

Гойда Н.Г., Жилка Н.Я. Репродуктивне здоров'я (ситуаційний аналіз) // Медико-соціальні проблеми сім'ї. — 2003. — Т. 8, № 2. — С. 3-12.

Гранитов В.М. Герпес-вирусная инфекция. — М.: Медицинская книга, 2001. — 88 с.

Дмитриев В.И. Инфекция ВИЧ у детей // Врачебное дело. — 1991. — №7. — С. 11-17.

Дослідження в перинатології // Clinics in Perinatology. Gil Wernovsky, MD, and S. David Rubenstein, MD, Guest Editor's. — 2001, Mar CY — Vol. 28, N 1.

Ершов Ф.И., Касьянова Н.В. Цитомегаловирусная инфекция (современные данные об эпидемиологии, клинике, диагностике и терапии). — Инфекции и антимикробная терапия. — 2002. — Том 4, № 4. — С. 11-17.

Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы: Клинические лекции / Под ред. проф. В.Н. Прилепской. — 2-е изд. — М.: МЕДпресс, 2000. — 428 с.

Козлова В.И., Пухнер И.И. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий: Руководство для врачей. — СПб.: Изд-во «Ольга», 2000. — 572 с.

Кузьмин В.Н. Цитомегаловирусная инфекция у беременных и новорожденных // Лечащий врач. — 2001. — № 10. — С. 23-29.

Кулаков В.И., Гуртовой Б.Л., Орджоникидзе Н.В., Тютюник В.Л. Цитомегаловирусная инфекция в акушерстве. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. — 32 с.

Козлова В.И., Пухнер А.С. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. — М.: Авиценна, 1995. — 317 с.

Мавров И.И. Половые болезни. — М.: АСТ-Пресс, 1994. — 480 с.

Новейшие рекомендации CDC по лечению заболеваний, передающихся половым путем / Медицина світу. — Январь. — 2004.

Неділько І.М. Особливості перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду, стану плода та новонародженого у жінок з невиношуванням вагітності та наявності цитомегаловірусної інфекції // Здоровье женщины. — 2005. — № 22. — С. 22-24.

Протоколы диагностики и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей. — 2-е изд. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002.

Профилактика вертикальной трансмиссии ВИЧ от матери к ребенку/ Н.Г. Гражданов, О.Н. Роговая, В.П. Квашенко и др. // Медико-социальные проблемы семьи. — 2001. — Т. 6, № 4. — С. 98-104.

Стан здоров'я дітей та підлітків в Україні та надання їм медичної допомоги за 2003 рік. — К., 2004.

Фризе К., Кахель В. Инфекционные заболевания беременных и новорожденных: Пер. с нем. — М.: Медицина, 2003. — 424 с.

Щербинська А.М. Поширення вірусу імунодефіциту людини в світі (За матеріалами ООН/СНД та X Світової конференції зі СНІДу, Женева, 1998) // Матеріали 6 конгресу патологів України. — Вінниця, 1998. — С 23-25.

Эпидемиология ВИЧ/СПИДа в Донецкой области: ситуационный анализ / Н.Г. Гражданов, О.Н. Роговая, В.П. Квашенко и др. // Медико-социальные проблемы семьи. — 2001. — Т. 6, № 4. — С. 89-97.

Яковцева А.Ф., Сорокина И.В., Корнейко И.В. СПИД у детей (клинико-морфологические аспекты) // Педиатрия. — 1991. — № 2. — С. 100-104.

Aktuelles Management bei mütterlichen Infektionen mit Roteln, Toxo-plasmo-se, Zytomegalie, Varizellen und Parvovirus B19 in der Schwanger-schaft. — S. tercanli, G. Enders und W. Holzgreve. — Der Gynakologe. — 1996. — B. 2. — P. 144-161.

Ann M. Arvin, Anne A. Gershon Varicella-Zoster Virus, Virology and Clinical Management. — Cambridge University Press, 2001. — 556 p.

Centers for Disease Control. Pneumocystis Pneumonia. — Los Angeles // Morbidity and Mortality Weekly Report. — 1981. — Vol. 30. — P. 305-307.

Centers for Disease Control. Persistent, generalized lymphadenopathy among homosexual males // Ibid. — 1982. — Vol. 31. — P. 249-252.

Centers for Disease Control. Update on Kaposi's sarcoma and opportunistic infections in previously healthy persons. — Ibid. — 1982. — Vol. 31. — P.294-301.

Clark S.J., Saag M.S., Decker W.D. et al. High titers of cytopathic virus in plasma of patient with symptomatic primary HIV-1 infection // *N. Engl. J. Med.* — 1991. — Vol. 324. — P. 954-960.

Congenital and Perinatal Infections: Prevention, Diagnosis and Treatment / Mari-Louise Newell. — Cambridge University Press, 2000. — 343 p.

Cullen B.R., Greene W.C. Functions of the auxiliary gene products of the human immunodeficiency virus type 1 // *Virology.* — 1990. — Vol. 178. — P. 1-5.

Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology / Gilles R.G. Monif David A. Baker. — 2004. — 760 p.

Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology — 5th ed / Monif Gilles R.G., Backer, David A. — London, 2004. — 724 p.

Infections in pregnancy / Larry C. Gilstrap, Sebastian Faro. — Wiley-Liss, 1997. — P. 245-252.

Genitale Infektionen mit Herpes-simplex-Viren und humanen Papillome-viren Der Gynakologe. — 1996. — N 2. — S. 96-103.

Greene W.C. Regulation of HIV-1 gene expression // *Annual Rev. Immunol.* — 1990. — N. 8. — P. 453-475.

Guidelines from U.S. Public Health Service: Preventing opportunistic infections in persons with HIV disease. The AIDS Reader. — 1995. — Vol. 5, N5. — P. 172-179.

HIV in women: Recognition of the Signs // Medscape Women's Health. — 1996. — Vol. 1, N 11. — P. 34-48.

Hu D. J., Donredo T. J., Ryefild M. A., George R. J., Scholheman L. E., Jaffe H. W. et al. The emerging genetic diversity of HIV // *JAMA.* — 1996. — N1. — P. 210-216.

Kline M.W. Prevention of HIV Vertical Transmission // *Baylor College of Medicine and Texas Children's Hospital.* — *The AIDS Reader.* — 1996. — Vol. 6(1). — P. 1-5.

Myers G., Korber B., Wain-Hobson S., Jeang K. T., Henderson L. E., Pavla-kis G. N. Human retrovirus and AIDS. — Los Amalos: Los Amalos National Laboratory, 1994. — 40 p.

Public Health Service Task Force Recommendations for the Use of Anti-retro viral Drugs in Pregnant Women Infected with HIV-1 for Maternal Health and Reducing Perinatal HIV-1 Transmission in United States. — CDC, MMWR. — 1998. — Vol. 47 (RR-2).

Obstetric and Gynecologic Infectious Disease/ Joseph G. Pastorek — New York: Raven Press, 1993. — 798 p.

Toxoplasmosis Edited by David H. M. Joynson, Tim G. Wreghitt. — Cambridge University Press, 2002. — 410 p.

ГЛАВА 6

ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ

Э.Б. Яковлева, Ю.А. Ватман

За последние годы в области изучения вирусных гепатитов пройден огромный путь — от диагноза «болезнь Боткина», или «желтуха», до обнаружения вирусов гепатитов, специфически поражающих печень. Для названия гепатитов, вызываемых этими вирусами, используются буквы латинского алфавита (например, гепатиты А, В, С, D, Е, F) или буквы, обозначающие инициалы больного, у которого впервые был обнаружен данный вирус (например, гепатиты G, TTV, SEN). Не вызывает сомнения, что в ближайшее время станут известны новые гепатотропные (имеющие сродство к ткани печени) вирусы, потому что у части больных с гепатитами не обнаруживается ни один из известных возбудителей. У пациентов с фульминантным (злокачественно текущим) гепатитом его причину не удается выявить в 24% случаев у взрослых и в 47% — у детей.

Пути заражения

Существуют два основных пути передачи вирусов гепатитов — фекально-оральный, или через рот (гепатиты А и Е), и парентеральный, минуя желудочно-кишечный тракт, т. е. с кровью (гепатиты В, D, С, F, G, TTV).

При фекально-оральном пути передачи заражение возможно через грязные руки, невымытые или недостаточно обработанные продукты, инфицированную воду. Поэтому любое нарушение гиги-

енических требований повышает риск инфицирования вирусами гепатитов А и Е. Не случайно на протяжении веков прослеживается четкая взаимосвязь вспышек и эпидемий гепатита с войнами и различными социальными катаклизмами. Больные гепатитом А наиболее заразны еще за неделю до появления первых симптомов заболевания; с развитием желтухи выделение вируса со стулом практически прекращается. А контакт с окружающими прерывается чаще всего как раз тогда, когда пациенты «желтые» и безопасные, потому что появление желтухи служит поводом для госпитализации, т. е. изоляции больного.

Говоря о парентеральном пути передачи вирусных гепатитов, важно подчеркнуть, что это очень широкое понятие. Оно подразумевает возможность заражения не только при переливаниях крови, но и при лечении зубов, посещении парикмахерской (поэтому сегодня в парикмахерских бритье запрещено), косметологического и педикюрного кабинетов, при сексуальных контактах и даже в быту (при пользовании общим полотенцем, зубной щеткой, расческой, бритвенным прибором).

Не исключена передача этой инфекции и при укусах кровососущих насекомых — клопов и moskitov. Проблема распространения инфекции становится особенно актуальной, если иметь в виду, что большинство инфицированных лиц, представляющих собой постоянный резервуар вируса, даже не подозревают о том, что они больны и поэтому не соблюдают никаких мер предосторожности.

Инфицированные беременные женщины часто передают вирус гепатита В (ВГВ) своему ребенку. Это может происходить внутриутробно, в родах или уже после рождения ребенка. Ситуация с гепатитом С в этом отношении благоприятнее. В крови инфицированных лиц обычно обнаруживаются небольшие концентрации этого вируса, поэтому он редко передается в быту, при половых контактах и в родах.

Симптомы гепатитов

Общим и наиболее ярким симптомом всех вирусных гепатитов является желтуха, т. е. желтушное окрашивание кожи и склер, что, как правило, является причиной обращения пациентов к врачу. Однако этот симптом встречается не всегда, поэтому многие больные даже не подозревают о развившемся у них заболевании и своевременно не обращаются за помощью.

Кроме желтухи, общими для всех гепатитов симптомами являются недомогание, ухудшение трудоспособности, снижение аппе-

тита, боли в области живота, иногда — повышение температуры. Подчеркнем, что дискомфорт или боли в правом подреберье, на которые часто жалуются пациенты, связаны, как правило, с патологией желчного пузыря, а не с воспалительным процессом в печени. Заболевания печени как таковые не сопровождаются какими-либо болевыми ощущениями, поскольку печень — это орган, который практически не имеет нервных окончаний.

При осмотре врач нередко может обнаружить у больного увеличение размеров печени и селезенки. Степень выраженности клинических симптомов может быть различной и определяет тяжесть гепатита (легкие, среднетяжелые и тяжелые формы). Особенностью гепатита Е является развитие тяжелых форм болезни у беременных женщин. У пациентов с хроническими гепатитами В и С иногда присутствуют внепеченочные проявления, такие как ревматоидные симптомы, красный плоский лишай, поражение почек, глаз и пр.

Все клинические проявления вирусных гепатитов неспецифичны и могут встречаться при многих других заболеваниях. Более того, пациент с вирусным гепатитом может чувствовать себя полностью здоровым человеком. С учетом сказанного, врач при первой встрече с больным не может определенно поставить диагноз. Большую (часто — решающую) роль для уточнения диагноза играют данные лабораторных исследований, о чем будет сказано ниже.

Течение и исходы гепатитов

Несмотря на схожесть клинической картины, вирусные гепатиты принципиально различаются по течению и исходам.

В частности, для гепатитов А и Е не характерно развитие хронического (т. е. протекающего больше 6 месяцев) заболевания печени. В то же время после гепатитов В, С и D часто формируется хронический процесс. Активность хронических гепатитов может быть различной — от очень выраженной до минимальной, а нередко она вообще отсутствует и в таких случаях говорят о носительстве HBsAg и/или anti-HCV.

Роль вирусов гепатитов G и TTV в развитии как острых, так и хронических поражений печени на сегодняшний день окончательно не установлена.

Исходом хронического гепатита может явиться тяжелое поражение печени, которое называется циррозом и развивается примерно у 20% с хроническим гепатитом через 10-30 лет от момента заражения. В основе цирроза лежит практически необратимое из-

менение структуры печеночной ткани, в результате чего нарушается выполнение целого ряда функций печени (например, белково-образовательной, дезинтоксикационной и др.).

Кроме того, при развитии цирроза нарушается свободное прохождение крови через печень, и в брюшной полости начинает накапливаться жидкость (асцит). Прохождение тока крови в обход рубцовоизмененной печени обуславливает расширение кровеносных сосудов (варикозные узлы) в пищеводе и желудке, которые могут стать источником кровотечения. Редко на фоне цирроза может развиваться рак печени. При сформированном циррозе проводить лечение сложно, поэтому основной задачей врача является предупреждение развития цирроза печени у пациентов с хроническими гепатитами.

Лабораторная диагностика

Лабораторная диагностика вирусных гепатитов представляет собой комплексное исследование, которое включает в себя различные методы.

Специфическая диагностика гепатитов — это исследование крови пациента на наличие в ней характерных для определенного вируса показателей, которые в клинической практике часто называются маркерами. По своей природе эти маркеры представляют собой либо частицы самого вируса, либо антитела к ним, являющиеся результатом борьбы иммунной системы человека с вирусом. Наличие и соотношение тех или иных маркеров в крови пациента меняется в процессе заболевания и зависит от его давности, стадии, активности и исхода. Правильная трактовка этих данных позволяет опытному врачу сориентироваться в отношении диагноза и наметить тактику по дальнейшему обследованию и лечению конкретного пациента. Нередко однократного обследования бывает недостаточно, и только характер изменения маркеров при повторных исследованиях дает основания для принятия того или иного врачебного решения.

Гепатит А

Единственным маркером острого заболевания являются так называемые антитела острой фазы, которые обозначаются как anti-HAV IgM (или анти-ВГА IgM) — антитела к вирусу гепатита А класса IgM. Обнаружение их в крови взрослого или ребенка обозначает, что у больного имеет место острый или недавно перенесенный

гепатит А. После перенесенного гепатита А в крови человека пожизненно сохраняются так называемые суммарные антитела к вирусу гепатита А — anti-HAV или анти-ВГА суммарные.

Гепатит Е

Диагностическими маркерами заболевания являются антитела к вирусу гепатита Е класса IgM и суммарные (анти-ВГЕ IgM и ан-ти-ВГЕ суммарные).

Гепатит В

При гепатите В в сыворотке крови могут обнаруживаться до 7 маркеров. Их количество и сочетание могут быть различными и зависят от стадии и исхода гепатита.

HBsAg (поверхностный антиген вируса гепатита В) является основным рутинным показателем инфицирования пациента вирусом гепатита В и представляет собой основной элемент защитной оболочки вируса. Его обнаружение в крови на протяжении 6 месяцев и более свидетельствует о хроническом течении процесса. Этот маркер, однако, не несет информации об активности гепатита. Поэтому его выявление в крови служит только основанием для исследования других маркеров гепатита В у больного.

Anti-HBc суммарные (антитела к ядерному антигену вируса гепатита В) являются антителами, которые свидетельствуют о попадании вируса гепатита В в организм человека. Они могут обнаруживаться как при текущем гепатите (в сочетании с HBsAg), так и в случае выздоровления (обычно в сочетании со специфическими антителами к HBsAg).

Anti-HBcIgM (антитела к ядерному антигену вируса гепатита В класса IgM) — это так называемые антитела острой фазы, которые могут быть выявлены как при остром, так и при обострении хронического гепатита В.

HBeAg (е-антиген вируса гепатита В) — маркер фазы размножения (репликации) вируса. Может выявляться как при остром, так и при хроническом гепатите В. Наличие этого показателя учитывается при решении вопроса о проведении противовирусного лечения.

Anti-HBe — антитела к HBeAg — появляются в крови после исчезновения HBeAg и, как правило, свидетельствуют о прекращении размножения вируса. Однако существует измененная (мутантная) разновидность вируса гепатита В, при инфицировании которой активное размножение вируса сохраняется при наличии anti-HBe.

Anti-HBs (антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В — это антитела, которые обнаруживаются у лиц, выздоровевших от гепатита В или вакцинированных от него. Это показатель иммунной защиты организма от вируса гепатита В. О степени надежности этой защиты свидетельствует уровень (количество) anti-HBs в крови пациента.

ДНК ВГВ (дезоксирибонуклеиновая кислота вируса гепатита В) представляет собой фрагменты вирусных частиц. Присутствует в крови больного в случае активного размножения вируса гепатита В. Этот показатель является современным, более чувствительным аналогом HBeAg. При инфицировании больного мутантным вирусом гепатита В выявление ДНК ВГВ может стать единственным свидетельством репликации вируса.

Гепатит D (гепатит В с дельта-агентом)

Вирус гепатита D, или дельта-агент, является дефектным, потому что для развития в организме человека ему необходим HBsAg, который он использует для построения защитной оболочки. Поэтому все пациенты с HBsAg в крови, независимо от активности гепатита В, входят в группу риска по инфицированию дельта-агентом. Присоединение гепатита D может существенно менять течение заболевания и способствовать развитию цирроза печени. В связи с этим всем пациентам с HBsAg рекомендуется периодически исследовать кровь на наличие маркеров гепатита D,

Anti-HDIgM (антитела к антигену вируса гепатита дельта класса IgM) представляют собой антитела острой фазы и всегда обнаруживаются при активном течении гепатита D.

Anti-HD суммарные (суммарные антитела к антигену вируса гепатита дельта) — эти антитела выявляются в крови пациента при активном процессе (наряду с anti-HDIgM) или при прекращении размножения вируса (в качестве единственного маркера дельта-гепатита).

РНК ВГД (рибонуклеиновая кислота вируса гепатита D) представляет собой фрагменты вирусных частиц. Присутствует в крови больного в случае активного размножения вируса гепатита D.

Гепатит С

Anti-HCV (анти-ВГС) — антитела к вирусу гепатита С суммарные — основной маркер инфицирования вирусом гепатита С. Отражают реакцию иммунной системы человека на встречу с вирусом,

направленную на уничтожение возбудителя. Однако в связи с биологическими особенностями вируса гепатита С (высокая изменчивость) эта реакция редко бывает эффективной. Наличие анти-ВГС не отражает ни давности, ни активности, ни стадии гепатита С, ни факта выздоровления. Обнаружение этих антител в крови пациента служит показанием для дальнейшего обследования.

РНК ВГС (рибонуклеиновая кислота вируса гепатита С) представляет собой фрагменты вирусных частиц и присутствует в крови больного в случае активного размножения вируса гепатита С.

В течении хронического гепатита С выделяют две основные фазы — репликативную и нерепликативную, которые могут многократно сменять друг друга. Только в репликативную фазу вирус гепатита С размножается, обнаруживается в крови и является доступным для действия противовирусных препаратов. Поэтому определение фазы гепатита является очень важным при решении вопроса о лечении. РНК ВГС — принципиальный маркер фазы репликации вируса гепатита С, который используется в клинической практике. Наличие единственного положительного результата выявления РНК ВГС подтверждает активность вируса, а отрицательный результат не является свидетельством отсутствия вируса в крови пациента. Практически у всех пациентов сохраняется вирус в крови, а негативный результат может отражать временное снижение титров вируса до значений, не определяемых доступными методами.

В современных лабораториях существует возможность определения концентрации вируса в крови (количественное определение РНК ВГС). Этот показатель не отражает тяжести поражения печени и темпов прогрессирования гепатита, но имеет важное значение при оценке эффективности противовирусного лечения.

На сегодняшний день выделяют 6 генотипов (разновидностей) вируса гепатита С. Каждый генотип, в свою очередь, может иметь несколько подтипов. Генотипы обозначаются арабскими цифрами, а подтипы — латинскими буквами (например, 1a, 1b, 2a и т. д.). Наличие у больного того или иного генотипа не дает информации о тяжести поражения печени и темпах прогрессирования заболевания, но имеет значение при выборе метода лечения. Различные генотипы неодинаково поддаются противовирусной терапии.

Структурные и неструктурные белки

В составе вируса гепатита С имеются различные белки, среди которых выделяют структурные, т. е. входящие в структуру виру-

са (core, E1, E2), и неструктурные, т. е. не входящие в структуру вируса, но выполняющие определенные функции (NS2, NS3, NS4, NS5). В крови больного обнаруживаются антитела к этим белкам, которые позволяют в неясных случаях подтвердить факт инфицирования больного вирусом гепатита С. В последние годы появилась информация о том, что имеется связь между выявлением определенных белков и клиническим течением болезни.

TTV-инфекция

Единственным маркером, используемым для выявления инфицирования вирусом гепатита TTV, является дезоксирибонуклеиновая кислота вируса (ДНК TTV). Инфицирование этим вирусом, как уже указывалось, не всегда сопровождается развитием острого или хронического гепатита.

Гепатит G

Маркером, подтверждающим инфицирование вирусом гепатита G, является рибонуклеиновая кислота вируса (РНК ВГГ). Чаще вирус гепатита G обнаруживается у пациентов с гепатитом С, а вопрос о самостоятельном существовании гепатита G и его клиническом значении остается спорным.

Биохимический анализ крови включает в себя многие показатели, которые отражают функцию печени на момент исследования. Эти показатели очень изменчивы, поэтому для достоверной оценки течения процесса необходимы многократные повторные их определения. К основным биохимическим тестам при вирусных гепатитах относятся печеночные ферменты (аминотрансферазы), билирубин, щелочная фосфатаза, общий белок и белковый спектр крови.

Аминотрансферазы — аланиновая (АЛТ) и аспарагиновая (АСТ) — это ферменты, которые находятся внутри печеночных клеток. В норме небольшие концентрации этих веществ определяются в крови. При повреждении печени (в частности, в результате вирусного воздействия) печеночные клетки разрушаются и печеночные ферменты обнаруживаются в крови в повышенных количествах.

Пределы колебаний этих показателей очень широки и в определенной степени отражают остроту и активность воспаления печеночной ткани при гепатите. Основным ориентиром при этом служит уровень АЛТ. Для точного определения характера поражения печени этого исследования недостаточно, для этого существуют спе-

специальные диагностические методы — в частности, пункционная биопсия печени. Кроме того, значения аминотрансфераз могут меняться очень существенно и быстро, даже без всякого медикаментозного воздействия, т. е. самопроизвольно. В связи с этим при вирусном гепатите для мониторинга за течением болезни необходимо регулярное исследование крови на активность печеночных ферментов. Во время противовирусной терапии нормализация уровней АЛТ и АСТ свидетельствует об эффективности лечения.

Билирубин — это желчный пигмент, который образуется в крови человека в результате распада красных кровяных клеток (эритроцитов). Затем билирубин захватывается клетками печени и с желчью через кишечник выводится из организма. Попавший в печеночные клетки билирубин называется связанным, а находящийся в крови (т. е. до попадания в печень) — свободным. В норме небольшие количества билирубина (преимущественно за счет свободного) обнаруживаются в крови. При вирусных поражениях печени (как правило, при острых гепатитах и циррозе) содержание общего билирубина (сумма свободного и связанного) может повышаться, что выражается желтушным окрашиванием кожи и склер. Причин развития желтухи существует очень много. Далеко не всегда ее появление связано с вирусным гепатитом или вообще с каким-либо поражением печени. В большинстве случаев этот симптом указывает на необходимость стационарного обследования пациента.

Щелочная фосфатаза (ЩФ) — фермент, активность которого отражает процессы перемещения желчи по желчевыводящим путям (из печеночной клетки в желчный пузырь и далее в кишечник).

Задержка оттока желчи бывает не только при вирусных гепатитах и циррозах, но и при медикаментозных поражениях печени, закупорке желчных протоков камнем, спайками, опухолью и т. д. При задержке оттока желчи (холестазе) уровень ЩФ в крови возрастает и превышает норму. Желтуха при этом не обязательна, но довольно часто больные отмечают, что их беспокоит кожный зуд.

Общий белок и белковый спектр крови — это группа показателей, которые отражают способность печени и клеток иммунной системы к выработке определенных белков. Общий белок крови состоит из так называемых альбумина и глобулинов. Печень синтезирует альбумин. Эта способность уменьшается при повреждениях печеночных клеток, и тогда в анализе белкового спектра отмечается снижение уровня альбумина. Степень снижения соответствует глубине поражения печени: наибольшие отклонения этого показателя характерны для цирроза. При циррозах и аутоиммунных ге-

патитах увеличиваются концентрации гамма-глобулинов, которые вырабатываются иммунными клетками.

Следует подчеркнуть, что существует множество причин для изменений белкового спектра крови, не связанных с патологией печени, но анализ этих показателей при вирусных гепатитах может существенно помочь определить стадию поражения печени в тех случаях, когда по каким-либо причинам проведение пункционной биопсии затруднено.

Общий анализ крови включает в себя много различных показателей, которые, преимущественно, отражают содержание тех или иных клеток крови (тромбоцитов, лейкоцитов, эритроцитов и т. д.). Уровни этих клеток могут меняться при произвольном течении вирусных гепатитов. Например, у пациентов с циррозом печени, как правило, снижается содержание тромбоцитов. Современное противовирусное лечение также может существенно влиять на количество клеток крови (в первую очередь — лейкоцитов).

Необходимость контроля этих показателей связана с тем, **что** все виды кровяных клеток выполняют важнейшие функции (защита от инфекций, поддержание нормальной свертываемости крови, обеспечение тканей кислородом), и падение их содержания ниже критических уровней недопустимо. Поэтому регулярное проведение общего анализа крови позволяет более точно оценивать тяжесть состояния больного и своевременно проводить коррекцию противовирусной терапии для обеспечения ее безопасности.

Инструментальные методы исследования

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости — довольно информативный, абсолютно безболезненный и безопасный для пациентов метод исследования, который позволяет:

- достоверно оценить размеры печени, желчного пузыря, селезенки и поджелудочной железы;
- выявить определенные изменения в этих органах;
- измерить диаметры сосудов печени и селезенки;
- определить оптимальное место прокола при проведении пункционной биопсии печени.

Проводя исследование, врач видит на экране прибора ультразвуковые «срезы» внутренних органов в различных оттенках серого **цвета**. Этот диагностический метод позволяет, как правило, обнаружить камни в желчном пузыре, различные кисты, опухоли, т. е. такие изменения, которые в медицине называются «очаговыми» (локальными). Если же изменения в органе происходят на ми-

микроскопическом уровне, т. е. на уровне клеток, и затрагивают весь орган в целом (диффузные изменения), диагностическая ценность УЗИ существенно снижается. Упрощенно говоря, при диффузных изменениях печени (в том числе и при вирусных гепатитах) на экране ультразвукового прибора обнаруживается лишь изменение цвета печеночной ткани в серой шкале. Это не дает точной информации о природе и тяжести поражения печени. В такой ситуации необходимо проводить пункционную биопсию печени с последующим специальным окрашиванием печеночной ткани и изучением ее структуры под микроскопом.

Пункционная биопсия печени — это современный, наиболее точный и информативный метод диагностики хронических, в том числе и вирусных гепатитов. С его помощью можно оценить структуру печеночной ткани на микроскопическом уровне. Процедура пунктирования проводится в течение нескольких секунд, является безопасной для пациентов (риск осложнений не превышает 1%). Технически она выглядит следующим образом: под местным обезболиванием специальной иглой через межреберье производится взятие небольшого кусочка печеночной ткани, который после соответствующей обработки поступает для исследования специалисту-морфологу. При этом различные характеристики поражения печени оцениваются по специальной шкале и выражаются в баллах.

Важно учитывать, что сегодня не существует других, более щадящих методов, чтобы получить достоверную и полную информацию о состоянии печеночной ткани, а эти данные имеют принципиальное значение для уточнения диагноза, прогноза по заболеванию и выбора метода лечения.

Вирусный гепатит и беременность

По имеющимся наблюдениям, гепатит А не передается плоду, хотя возможно развитие преждевременных родов. Острая инфекция у матери является угрозой для инфицирования новорожденного, поэтому необходимо соблюдать правила гигиены для уменьшения фекально-орального распространения вируса.

Если случилось так, что женщина заболела острым гепатитом В во время беременности, то, к сожалению, вероятность заражения ребенка до родов довольно высока. Значение острого гепатита С у беременной для внутриутробного инфицирования ребенка в настоящее время точно не установлено.

В отношении хронических вирусных гепатитов имеется больше ясности. При обострении хронического гепатита В, когда в крови женщины обнаруживается не только HBsAg, но и HBeAg, вероятность передачи инфекции от матери ребенку выше, а эффективность профилактической вакцинации ниже, чем в тех случаях, когда процесс у беременной женщины не активный. Чаще всего заражение ребенка происходит во время родов.

Беременные женщины с хроническим гепатитом С редко заражают своих детей во время беременности и родов. Это происходит не более, чем в 5-6% случаев и только при обострении гепатита.

Значение кесарева сечения для снижения передачи инфекции от матери ребенку на сегодняшний день окончательно не установлено, поэтому ставить вопрос об оперативном родоразрешении только с целью предотвращения инфицирования ребенка вирусами гепатитов В и С нецелесообразно.

Часто у беременных женщин и их родственников возникает вопрос о безопасности грудного вскармливания. Согласно рекомендациям ВОЗ, женщины с хроническими гепатитами В и С могут кормить детей грудью. При этом важно следить за целостностью сосков и слизистых оболочек рта ребенка.

Надо иметь в виду, что материнские антитела к вирусу гепатита С проникают через плаценту, а значит, и обнаруживаются в крови детей, родившихся от матерей с хроническим гепатитом С сразу же после рождения и до возраста 6-12 месяцев. Если ребенок не инфицировался (т. е. примерно в 95% случаев), к возрасту 1 год эти антитела из крови исчезают, такие дети являются здоровыми и не нуждаются в дальнейшем наблюдении у инфекционистов.

В тех редких случаях, когда инфицирование все же реализуется (5%), специфические антитела продолжают обнаруживаться в крови ребенка и в более старшем возрасте (это уже не материнские антитела), их наличие сопровождается выделением из крови РНК ВГС и повышением активности печеночных ферментов.

Этапы оказания помощи при вирусных гепатитах:

1. Женская консультация:

- оценка состояния беременной;
- установление предварительного диагноза с терапевтом и инфекционистом;
- решение вопроса о месте госпитализации;
- острый гепатит является противопоказанием для прерывания беременности в любом сроке;
- риск самопроизвольного прерывания беременности в I триместре повышается в два раза, во II-III триместрах риск выше, чем в I.

2. Лечение гепатита проводится в инфекционном отделении до 36 недель беременности или до начала родовой деятельности.

3. Госпитализация на роды осуществляется в наблюдательное отделение родильного дома.

4. Лечение и реабилитация родильницы проводятся в амбулаторных условиях.

Принципы оказания медицинской помощи:

1. Лечебно-охранительный режим с включением физического и психологического покоя.

2. Диета № 5а, 5 — в зависимости от периода болезни, тяжести ее протекания. Необходимо обеспечить больных не менее 2000 ккал в сутки, белка — 1,5-2 г/кг массы тела, жиров — 0,8-1,8 г/кг, углеводов — 4-5 г/кг массы тела. Половина белка должна быть растительного происхождения.

3. При легкой и средней степени тяжести заболевания лечение ограничивается лечебно-охранительным режимом и диетой.

4. Специфическое противовирусное лечение вирусных гепатитов во время беременности не проводится.

5. Дезинтоксикационная терапия проводится с целью выведения токсинов из крови, коррекции водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса, с помощью энтеросорбентов, а также внутривенного капельного введения 5%-ного раствора глюкозы, 0,9%-ного раствора хлорида натрия или кристаллоидов с учетом клинико-лабораторных данных. При тяжелых формах — аминокислотные смеси 2-3 раза в день по 500 мл внутривенно в течение 12-24 часов; 7-10 вливаний на курс, желательно на фоне введения глюкозо-инсулиново-калиевой смеси. Рибоксин назначается по 0,02 г 4 раза в день при гепатите В.

6. Ферментативная терапия назначается в случае дефицита собственных энзимов для уменьшения нагрузки на пищеварительную систему и улучшения работы кишечника. Использование полиферментных препаратов, которые назначаются больным три раза в день во время еды.

7. В случае возникновения полиорганной недостаточности проводится интенсивная терапия в условиях отделения интенсивной терапии,

8. В период реконвалесценции назначают гепатопротекторы.

9. При остром вирусном гепатите витаминотерапия не показана.

10. Лечение угрозы прерывания беременности и других акушерских осложнений.

11. Лабораторный контроль проводят в зависимости от вида течения заболевания: при легкой и средней тяжести — 1 раз в 2 дня;

при тяжелой — ежедневно (тромбоциты, гематокрит, гемоглобин, определение белка, сахара, мочевины, креатинина, трансаминазы, билирубина, электролитов, фибриногена и продуктов его распада, протромбина и протромбинового времени). Ежедневно — анализ мочи.

Принципы оказания акушерской помощи:

1. С началом родовой деятельности больную госпитализируют в наблюдательное отделение.

2. Роды ведутся через естественные родовые пути:

— в острой стадии заболевания осложнения в родах не связаны с гепатитом;

— при развитии родовой деятельности до 37 недель роды ведутся как преждевременные. Кесарево сечение при гепатите проводится исключительно по акушерским показаниям, т. к. оно не снижает риск передачи возбудителя гепатита от матери к плоду;

— профилактика кровотечения в III периоде родов;

— с целью профилактики инфекционных осложнений не использовать препараты с преимущественным печеночным путем выведения и гепатотоксическим действием. Препаратами выбора являются цефалоспорины II-III генерации и полусинтетические пенициллины.

3. В послеродовом периоде:

— лечебно-охранительный режим;

— диетическое питание;

— анализ мочи — 1 раз в 3 дня;

— анализ крови;

— биохимия крови, коагулограмма — по показаниям;

— наблюдение у инфекциониста, терапевта.

4. У всех новорожденных от матерей с гепатитом в сыворотке крови определяются материнские анти-HCV, которые проникают через плаценту. У неинфицированных детей антитела исчезают в первый год жизни. Грудное вскармливание не влияет на риск инфицирования ребенка.

Неонатальная ВГВ-инфекция

В послеродовом периоде необходимо исследовать пуповинную кровь плода на различные маркеры ВГВ. Материнские анти-HBe и анти-HBs IgG быстро исчезают из кровотока новорожденного. При обнаружении HBsAg в пуповинной крови новорожденного у него имеется 40% риска хронизации процесса. Далее в течение 6 меся-

цев ежемесячно кровь младенца исследуется на различные маркеры ВГВ до установления окончательного диагноза.

Всем новорожденным, рожденным от матерей-носителей HBsAg и больных различными формами ВГВ, в течение первых 12 часов жизни необходимо проводить вакцинацию от ВГВ. Сегодня на рынке имеются 2 вида инаktivированных вакцин от гепатита В на основе частиц HBsAg (Recombinax HB и Engerix-B). Они должны быть введены повторно через 1 и 6 месяцев (2 ревакцинации). Введение вакцины проводится внутримышечно в область дельтовидной мышцы.

Ослабленным (недоношенным, ВИЧ-инфицированным, а также подвергшимся гемодиализу) новорожденным и новорожденным от матерей-носителей HBeAg показана пассивная иммунизация ВГВ-иммуноглобулином в дозе 0,06 мл/кг массы тела в течение первых 12 часов жизни. Эффективность введения достигает 85-95% в предотвращении неонатальной ВГВ-инфекции. Неудачи в проведении иммунизации (активной и пассивной) связаны с наличием внутриутробного инфицирования с развитием мутаций S-гена и нарушением иммунного ответа новорожденного в результате нарушений в Т-клеточном звене иммунитета.

К детям, родившимся от матерей, не обследованных на ВГВ во время беременности, следует относиться как к инфицированным и проводить им вакцинацию в течение первых 12 часов жизни. В дальнейшем, при отрицательном анализе на HBsAg у их матерей, следует продолжить вакцинацию по обычной схеме. В случае выявления у матери HBsAg новорожденному рекомендовано введение ВГВ-иммуноглобулина; заканчивают вакцинацию по ускоренной схеме. Дальнейшее наблюдение за детьми, рожденными от HBsAg-позитивных матерей, предусматривает ежемесячный контроль на наличие HBsAg и анти-HBs-антител в крови в течение 3-х месяцев. При снижении уровня HBsAg через 3 месяца им показана ревакцинация по схеме 1-6 месяцев. Рост уровня HBsAg указывает на хро-низацию инфекции, несмотря на проводимую вакцинацию.

Профилактика ВГВ-инфекции

Основным методом профилактики неонатального вирусного гепатита В является трехкратное обследование беременных на наличие HBsAg. При риске инфицирования серонегативной женщины во время беременности или при необходимости выезда ее в эндемичные зоны показана трехкратная вакцинация от ВГВ. Вакцина-

ция во время беременности считается безопасной и не является показанием для прерывания беременности даже в случае ее проведения на ранних сроках гестации.

Необходима обязательная вакцинация медицинских работников, находящихся в контакте с HBsAg-носителями, т. к. ежегодно 12 000 новых случаев инфицирования ВГВ приходится на медицинский персонал. При этом риск инфицирования ВГВ при уколе зараженной иглой в 100 раз выше, чем ВИЧ-инфекцией. В настоящее время вакцинация против ВГВ включена в календарь обязательных профилактических прививок у детей во многих странах мира, в том числе и в Украине.

Неонатальная HCV-инфекция

Все дети, рожденные от анти-HCV-позитивных матерей, являются анти-HCV-позитивными при рождении вследствие пассивного переноса антител через плаценту и сохраняют противовирусный иммунитет в течение 12 месяцев после рождения. Если анти-HCV выявляются позднее, чем через 18 месяцев после рождения, то это является подтверждением инфицирования, даже при отрицательном тесте на HCV-РНК. Приблизительно 90% вертикально инфицированных детей являются HCV-РНК-положительными к 3 месяцам жизни, остальные 10% становятся HCV-положительными к 1 году жизни.

Последующее наблюдение за детьми зависит от HCV-РНК-позитивности или негативности их матери. У HCV-РНК-негативных матерей без вирусемии во время беременности риск инфицирования настолько мал, что первое исследование детей можно проводить лишь в 18-месячном возрасте. У HCV-РНК-позитивных матерей исследование детей должно проводиться в 3, 9-12 и 18 месяцев.

При развитии острой формы гепатита С при вертикальной ее передаче к плоду в 60~80% наблюдений происходит прогрессирование инфекции с переходом в хроническую форму. При развитии у ребенка хронического активного гепатита хорошие результаты дает терапия препаратами IFNa, однако такое лечение не рекомендуется до 2-х лет жизни. Молниеносный гепатит у детей встречается очень редко. Пик подъема АЛТ у инфицированных детей наблюдается на 3-4 месяце жизни. В дальнейшем уровень АЛТ снижается, но вирусемия обнаруживается в 80% наблюдений. В большинстве случаев дети с врожденной HCV-инфекцией не имеют клинических симптомов болезни, и в дальнейшем возможна элиминация вируса из организма.

ЛИТЕРАТУРА

Alric L., Costedoat N., Piette J.C. et al. Hepatitis C and pregnancy // *Rev. Med. Interne.* — 2002. — Vol. 23 (3). — P. 283-281.

Dinsmoor M.J. Hepatitis C in pregnancy // *Curr Womens Health Rep.* — 2001. — Vol. 1(1). — P. 27-30.

Duff P. Hepatitis in pregnancy // *Semin. Perinatol.* — 1998. — Vol. 22. — P. 277-283.

Gross J. B. Jr., Pershing D. H. Hepatitis C: advances in diagnosis // *Mayo Clin. Proc.* — 1995. — Vol. 70. — 2962 p.

J. Leiking E., Lysikiewicz A., Garry D., Tejani N. Intrauterine transmission of hepatitis A virus // *Obstet. Gynecol.* — 1996. — Vol. 88. — 690 p.

Magriples U. Hepatitis in pregnancy // *Semin. Perinatol.* — 1998. — Vol. 22. — P. 112-117.

NIH Consensus Statement // *Management of Hepatitis C* — 1997. — Vol. 15 (3), March. — P. 21-26.

ГЛАВА 7

ИНФЕКЦИИ

МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Т.Н. Демина

Среди инфекционных заболеваний у беременных инфекции мочевой системы занимают значительное место. Они представлены: бессимптомной бактериурией, острым циститом и пиелонефритом. Бессимптомная бактериурия встречается у 4-7% беременных; у 1-2% — развивается острый цистит; пиелонефрит отмечается у 1-11% беременных и является одним из наиболее серьезных осложнений беременности. В последние годы частота данной патологии неизменно повышается.

При пиелонефрите в 40% случаев беременность осложняется преэклампсией, анемией и преждевременными родами.

Факторы, способствующие возникновению воспалительных заболеваний мочевыделительной системы у беременных

Инфицирование у беременных женщин чаще всего происходит восходящим путем — из уретры через мочевой пузырь, мочеточник и почечную лоханку. Кроме того, возможен гематогенный путь инфицирования. Лимфогенное инфицирование не доказано.

Развитию инфекционных заболеваний у беременных женщин способствуют: анатомо-функциональные особенности женских мо-

чеполовых органов и изменения уродинамики верхних мочевых путей (УВМП) при беременности.

Строение вместилищ для околопочечной жировой клетчатки у женщин иное, чем у мужчин, что облегчает опущение почек. У женщин более низкое, пологое, почти горизонтальное расположение мочевого пузыря, больше его физиологическая вместимость и есть особенности в строении мочеиспускательного канала (уретры). Женская уретра значительно короче и шире мужской (длина — от 3 до 5 см, ширина — около 1 см), в связи с чем у женщин чаще возникают острые и хронические воспалительные заболевания мочевого пузыря и вышележащих мочевых путей. Наружное отверстие уретры открывается в преддверии влагалища, где присутствует микробная флора. Это обстоятельство не исключает попадания бактерий из влагалища, особенно при воспалительных изменениях (цервицит, парауретрит, вагинит). Более частому инфицированию мочевого пузыря и развитию цистита, что является исключительно женским страданием, способствует *турбулентность уродинамики в мочевом пузыре и уретре при мочеиспускании*. Обратное давление, возникающее при переходе мочи из более широкой начальной части уретры в более узкую, конечную, приводит к возврату первых порций мочи в мочевой пузырь и тем самым к его инфицированию бактериальной флорой уретры. Далее процесс становится восходящим, в его развитии важную роль играет пузырно-мочеточниково-лоханочный рефлюкс (ПМЛР).

При беременности наблюдаются гипотония и расширение чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) и мочеточников, что выявляется методами экскреторной урографии, радионуклидной ренографии, ультразвуковой диагностики. Указанные нарушения УВМП и функции почек при беременности и их роль в возникновении или обострении урологических заболеваний почек известны давно. Одни авторы придают основную роль гормональным, другие — механическим факторам.

Исходя из особенностей эмбрионального происхождения мочеполового тракта, можно предположить, что гормональные изменения, происходящие во время беременности, способствуют физиологической релаксации матки и патологической — отделов мочевыделительной системы.

В эксперименте и при клинических исследованиях установлено, что эстрогены вызывают гипертоническое и гиперкинетическое состояние мочевых путей, а прогестерон приводит к их гипотонии и гипокинезии. А.И. Емельянова и соавт. утверждают, что нарушение УВМП при беременности зависит от изменений содержания и

соотношения гормонов: при резко выраженной гипотонии отмечены существенные отклонения от средних величин концентрации гормонов (чаще снижено содержание прогестерона). В крови женщин с ПБ уровень эстрогенов, прогестерона и кортизола значительно превышал таковой в соответствующие сроки у здоровых беременных.

По мнению Ю.А. Пытеля и И.И. Золотарева, расстройство УВМП возникает в результате нарушения гормонального баланса и воздействия соответствующих гормонов на рецепторы, расположенные в мочеточнике, что проявлялось гипокинезией, гипотонией и дискинезией ЧЛС и мочеточников. Авторы пришли к заключению, что так называемый первичный пиелонефрит, особенно у женщин, является по существу вторичным, и предлагают проводить коррекцию наблюдаемых при нем гормональных нарушений. По их мнению, подтверждением гормонального генеза дилатации мочеточников служит быстрое восстановление их тонуса после родов.

Результаты, полученные другими авторами, свидетельствуют о том, что введение гестагенов вне беременности не вызывает существенных изменений тонуса стенок мочеточника, а большие дозы эстрогенов, прогестерона и хорионического гонадотропина не приводят к изменениям мочеточника и ЧЛС при экскреторной урографии.

Исходя из гормональной теории нарушения УВМП, можно предположить, что у женщин, принимающих оральные контрацептивы, имеется дилатация мочевыводящих путей, но D.I. Marchant не обнаружил изменений ЧЛС и мочеточников у 44 женщин, принимавших в течение 6-12 месяцев гормональные препараты.

Длительное употребление препаратов, подавляющих овуляцию, считается предрасполагающим к патологии, если при этом рН влагалищного секрета изменяется до **5,5-7,0**. Биологическая защита от инфекций при таких показателях рН снижена. *Candida albicans*, кишечная палочка, протей и фекальный стрептококк в такой среде растут лучше. После длительного приема комбинаций эстрогенов и гестагенов наблюдаются тяжелые инфекции мочевых путей и расширение мочеточников. Исследования Е.М. Harle и соавт. показали, что эстрогены, по-видимому, способствуют росту патогенных для мочевых органов бактерий (прежде всего кишечной палочки в почках) и при отсутствии пиелонефрита. Возможно, это связано со снижением функции лимфоцитов. Другие авторы получили данные о том, что прогестерон и эстрогены способствуют развитию пиелонефрита у крыс только при уже имеющейся инфекции.

Согласно гормональной теории патогенеза ПБ, нельзя объяснить его более частую локализацию справа, развитие преимущественно во II и III триместрах беременности, расширение мочеточников только выше безымянной линии таза.

В опытах на животных показано, что под воздействием прогестерона и эстрадиола дипропионата происходят изменения в мочеточнике на всем его протяжении и одинаковые справа и слева, что не позволяет объяснить наблюдаемые у беременных значительные изменения мочеточника выше тазового кольца справа больше, чем слева, только гормональным влиянием. Следовательно, гормональным факторам принадлежит второстепенная, фоновая роль в развитии этих изменений или они могут иметь самостоятельное значение только в малые сроки беременности, когда влияние механических факторов исключается. Можно также предположить, что гормональные изменения при беременности благоприятствуют развитию инфекционного процесса в мочевыводящих путях; дилатация мочеточников и ЧЛС является следствием инфекции. Это положение подтверждает сообщение F.I. Spiro и соавт. о том, что расширение мочеточников у небеременных в большинстве случаев является следствием инфекции.

Многие авторы считают, что основную роль в возникновении клинически выраженных нарушений УВМП у беременных играет *механический фактор*, связанный с топографическими взаимоотношениями между передней брюшной стенкой, тазовым кольцом, беременной маткой и мочеточниками. Гидронефроз развивается только у человека и обезьян, что связано с их прямохождением: у четвероногих животных при беременности гидронефроз не возникает, так как матка не сдавливает мочеточники. По-видимому, этим можно объяснить то, что при экскреторной урографии у беременных крыс и крольчих не обнаруживают существенного расширения мочеточников по сравнению с небеременными животными.

Результаты функциональных исследований почек и верхних мочевых путей у беременных существенно зависят от положения тела: в положении на спине получены наихудшие показатели; в ко-ленно-локтевом положении расширение верхних мочевых путей исчезает.

В пользу механической теории возникновения ПБ говорят также данные о том, что дилатация верхних отделов мочевыделительного тракта у здоровых женщин при беременности до 20 недель наблюдается редко. При прогрессировании беременности расширение лоханок и мочеточников происходит относительно быстро, а затем стабильно сохраняется до 40 недель беременности, что мож-

но объяснить выходом беременной матки из полости малого таза и ее давлением на мочеточники выше уровня тазового кольца.

К факторам, способствующим механическому давлению беременной матки на мочеточники, относятся многоводие, многоплодие, узкий таз, крупный плод и др. Частота расширения почечных лоханок прямо зависит от массы тела детей при рождении, составляя 45,7% при массе тела более 3500 г; 58,6% — при массе до 4000 г; 75% — при массе 4000 г. Локализация плаценты не влияет на частоту расширения ЧЛС.

К другим не менее важным причинам, предрасполагающим к нарушениям УВМП, относятся врожденные пороки развития почек и мочевых путей (6-18%); камни почек и мочеточников (6,1%); пузырно-мочеточниковый рефлюкс при цистите и цистоцеле; нефроптоз; особенности структуры органов мочеполового тракта, что часто впервые проявляется во время беременности.

Все перечисленные факторы способствуют усиленной компрессии мочеточников беременной маткой, создают условия к расстройству уродинамики в виде дискинезии верхних мочевых путей, крайней степенью которой является ПМЛР.

Во время беременности чаще поражается *правая почка*. Острый правосторонний ПБ встречается в 65,2%, левосторонний — в 21,9%, двусторонний — в 12,9% случаев. Расширение правого мочеточника и лоханки у здоровых беременных обнаруживается в 76% наблюдений, левого — в 36%. Более частое правостороннее поражение почки и отделов ЧЛС при беременности объясняется двумя причинами: во-первых, положением беременной матки (ее отклонение вправо и поворот вокруг продольной оси); во-вторых, так называемым синдромом яичниковой вены — пересечением правой яичниковой вены, впадающей в нижнюю полую вену, с правым мочеточником на уровне безымянной линии, в то время как левая яичниковая вена, впадающая в почечную, идет параллельно левому мочеточнику. Поскольку яичниковая вена и мочеточник проходят в одном соединительнотканном влагалище, при расширении сосуда во время беременности мочеточник сдавливается. Степень сдавления зависит от расположения вен вокруг мочеточника. По мере увеличения матки увеличивается и яичниковое сплетение. Кроме того, матка сдавливает глубокие вены таза, с чем связано значительное наполнение яичниковых сосудов. Отмечают также, что синдром яичниковой вены связан с более частой локализацией плаценты в правом тазовом углу матки.

Известна роль мужа (партнера) в инфицировании бессимптомной бактериоспермией (ББС) мочевыводящих путей женщины. У

половых партнеров, страдающих инфекцией мочеполювых путей, из спермы высеивают *Escherichia coli* (14%), *Streptococcus faecalis* (38%), *Str. albus* (38%), *Staphylococcus epidermidis* (10%), стрептококки (18%), протей (5%), анаэробы (5%). Этим объясняют так называемые утренние «циститы субботы или воскресенья», возникающие у женщин после полового сношения с недельным интервалом (оптимальный срок с точки зрения инкубации) с мужчиной, страдающим ББС. Лечение мужчины, а также использование презерватива уменьшают число рецидивов инфекций мочеполювых путей у женщины.

Важным источником инфицирования мочевого тракта являются *воспалительные изменения в женских половых органах* и окружающей тазовой клетчатке, где бактерии могут длительно находиться в «дремлющем» состоянии. При этом у 87% больных с ПБ возбудитель попадает в мочевой пузырь и впоследствии в почки. Восходящее распространение микроорганизмов при вагините во время беременности происходит особенно часто: среди 114 беременных с вагинитом у 66,7% в моче обнаружены те же микроорганизмы, что и во влагалищном секрете; среди 730 больных сальпингитом, эндометритом или параметритом воспалительные изменения почек и мочевых путей обнаружены у 13,2%. Е. Клемп-нер у 40% больных сальпингитом или параметритом наблюдал инфекцию мочевых путей и нарушение опорожнения мочеоточников.

Немаловажно состояние клеточного и гуморального иммунитета во время беременности. В норме беременность протекает на фоне заметной иммунодепрессии. А.И. Емельянова и соавт. установили достоверное снижение IgG в сыворотке крови при 21-22 неделях беременности, что, по их мнению, в сочетании с гормональной дискоординацией и нарушением уродинамики способствует более частому возникновению пиелонефрита именно в эти сроки. По данным Л.Е. Тумановой и соавт. (2002), показатели клеточного иммунитета у здоровых беременных в III триместре снижены по сравнению с соответствующими показателями (реакция спонтанного розеткообразования, бласттрансформации лимфоцитов) здоровых небеременных женщин. Это может, по мнению автора, способствовать рецидивированию и обострению ПБ. Перенесенные ранее или существующие во время беременности инфекционные или экстрагени-тальные заболевания также способствуют снижению иммунитета.

ПБ во многих случаях является обострением предшествующего пиелонефрита. А по мнению О.Л. Тиктинского, пиелонефрит, начавшись в детском возрасте, часто принимает латентную форму, тянется годами и десятилетиями и обостряется в период полового созревания, в начале половой жизни, при беременности и после

родов. Существует даже мнение, что острый ПБ всегда является обострением ранее латентно протекавшего пиелонефрита. Так, W. Schreiber сообщает, что 69% женщин с острым ПБ имеют в анамнезе заболевания мочевых путей. Н. Kremling установил, что среди 212 женщин с ПБ 92,5% ранее лечились по поводу инфекции мочевых путей; у части этих женщин воспаление впервые возникло в детском возрасте.

Итак, обобщая и анализируя все приведенные выше данные, логическую цепочку патогенеза восходящего ПБ можно представить следующим образом. Инфекционное начало имеется в мочевых путях до беременности (в виде ББ), или инфекционный агент проникает в них восходящим путем в связи с анатомо-функциональными особенностями мочеполовых органов, при наличии воспалительных заболеваний (цервицит, вульвовагинит, парауретрит, кольпит и т. д.), несоблюдении правил личной гигиены, ББС у мужа, при катетеризации, изменении pH влагалищного секрета, значительной половой активности. Возникающее нарушение УВМП, причиной которого являются в I триместре гормональные, а во II и III триместрах — механические факторы (сдавление мочеточников беременной маткой, синдром яичниковой вены, камни, стриктуры, врожденные пороки развития мочевыводящих путей и т. д.), приводит к застою инфицированной мочи, что способствует более массивной колонизации бактерий и дискинезии верхних мочевых путей, крайней степенью которых становится ПМЛР. Повышение внутрилоханочного и внутричашечного давления ведет к ухудшению микроциркуляции и гемодинамики в почке, клинически это подтверждается снижением температуры почек, что необходимо для большинства бактерий, особенно условно-патогенных. В дальнейшем происходит сдавление тонкостенных вен почечного синуса, что нарушает выведение из почки микроорганизмов, попавших в нее с артериальной кровью, или разрыв форникальных зон чашек с прямым попаданием возбудителя из лоханки в венозное русло. Из большого количества факторов, способствующих развитию ПБ, практическому врачу надо сконцентрировать внимание на бессимптомной бактериурии (ББ), нарушении УВМП, патологической микрофлоре влагалища.

БЕССИМПТОМНАЯ БАКТЕРИУРИЯ

Бессимптомная бактериурия встречается у 4-7% беременных и не сопровождается ни локальными явлениями (дизурия, увеличение частоты мочеиспускания), ни общей симптоматикой (лихорадка). У 1-2% беременных развивается острый цистит, который

проявляется болью в надлобковой области, учащенным и болезненным мочеиспусканием. В 25-30% случаев не леченная инфекция мочевых путей у беременных осложняется пиелонефритом.

При ББ определяется $100\ 000$ (10^5 КОЕ/мл) и более бактериальных тел уропатогенного вида в 1 мл средней порции мочи, по меньшей мере в 2-х последовательных пробах при полном опорожнении мочевого пузыря или в одной пробе, взятой катетером.

ББ в известной степени зависит от социального происхождения женщины, что, по всей видимости, связано с несоблюдением правил личной гигиены. Это подтверждается массивным инфицированием мочевого тракта при беременности микроорганизмами толстой кишки (кишечная палочка является наиболее частым ас-социантом при инфицировании органов мочевого тракта); в 85-92% случаев возбудителями как гестационного, так и хронического ПБ являются микроорганизмы почечного происхождения. Бактериурию часто отмечают у женщин черной расы, у беременных с расширением ЧЛС, при наличии серповидных эритроцитов, недостаточности сфинктера мочевого пузыря. Среди 154 беременных, страдающих недержанием мочи, бактериурия была обнаружена у 25,3%, а в контрольной группе (196 беременных) — только у 4,6%. Бактериурия и пиелонефрит при недостаточности сфинктера мочевого пузыря наблюдаются тем чаще, чем длительнее недержание мочи.

Одни авторы утверждают, что не всегда можно решить, является ли впервые обнаруженная во время беременности ББ действительно приобретенной в этот период или она представляет собой проявление хронического пиелонефрита. Другие высказываются за то, что беременность сама по себе не предрасполагает к возникновению бактериурии. Так, только 1,5% беременных с исходно отрицательным посевом мочи приобретают это заболевание во время беременности, а у большинства оно отмечается и до беременности.

На частоту ББ, несомненно, влияет половая активность. Бактериурия наблюдается у 1-2% незамужних, в замужестве ее частота увеличивается, достигая 7%.

Приблизительно у половины больных с ББ она имеет почечную природу, а у остальных исходит из мочевого пузыря, но с практической точки зрения определение источника ББ имеет малое значение.

Одноразовая катетеризация мочевого пузыря приводит к развитию бактериурии у 1% небеременных и 20% беременных женщин. Если катетер находится в мочевом пузыре в течение 48 часов, то бактериурия наблюдается у 71% больных; если его вводят на 4 дня, то инфицирование часто достигает 100%. Патогенные ор-

ганизмы могут попадать в мочевой пузырь как через просвет катетера, так и между стенкой катетера и слизистой оболочкой уретры. У 25-40% беременных с нелеченной бактериурией и только у 1,1% женщин, прошедших курс лечения, развивается пиелонефрит, поэтому все беременные должны пройти скрининговое обследование на ББ во время первого посещения врача. Тем, у кого посев мочи дал положительные результаты, необходимо назначить лечение и последующие культуральные исследования мочи при диспансерном наблюдении. Разовая доза антибиотиков (ампициллин, аугментин, цефалексин, амоксициллин, флемоксин, фосфамицина брометамол) достаточно эффективно купирует бактериурию у 2/3 больных, у 12% женщин отмечаются рецидивы. Независимо от схемы или продолжительности лечения (однократное применение антибиотика, короткий, 3-5 дней, или длительный, **10-24** дней, курс) приблизительно у 1/3 больных во время беременности возникает рецидив или повторное инфицирование. У таких женщин необходимо производить повторные контрольные посевы мочи на протяжении всей беременности.

ПИЕЛОНЕФРИТ БЕРЕМЕННЫХ

Пиелонефрит — самое частое и опасное заболевание почек у беременных. Пиелонефрит представляет собой воспалительный процесс в почке с преимущественным ее поражением интерстеци-альной ткани, обусловленный неспецифической бактериальной инфекцией, с вовлечением в этот процесс лоханок и чашечек. Воспалительный процесс может наблюдаться во время беременности, в родах и после родов, т. е. на протяжении всего гестационного периода. В связи с этим выделено понятие «гестационный пиелонефрит».

Гестационный пиелонефрит (ГП) — это не особая нозологическая форма, он лишь совпадает по времени с гестационным периодом. Возникновение и развитие гестационного пиелонефрита обусловлено наличием ряда факторов (рис. 7.1), среди которых ведущими являются: нарушение уродинамики верхних мочевыводящих путей и наличие инфекционного очага в организме.

Возбудителями гестационного пиелонефрита в основном (65%) являются микроорганизмы группы энтеробактерий (кишечная палочка, клебсиелла, протей) и энтерококк (23%). У беременных в посевах мочи чаще отмечается рост кишечной палочки, тогда как у родильниц возбудителем пиелонефрита является, как правило, энтерококк. Реже встречаются стафилококк, синегнойная палочка и др. Следует отметить, что более чем в половине случаев (56%) пре-

Глава 7



Рис. 7.1. Факторы, способствующие возникновению пиелонефрита у беременных (ПБ)

обладает смешанная флора. В отделяемом из цервикального канала у родильниц с гестационным пиелонефритом в 20% случаев обнаруживаются хламидии, в 34% — гарднереллы, в 46% — грибы рода *Candida*.

Пути проникновения инфекции в почку различны: гематогенный, уриногенный и др. (рис. 7.2). Инфицирование происходит в основном гематогенным путем. Возможность проникновения возбудителей инфекции в почку по лимфатическим путям маловероятна, так как движение лимфы при отсутствии воспалительного процесса в почках имеет направление от почек, а не наоборот. Ретроградный ток лимфы возникает только при лимфадените. Уриногенный, восходящий путь проникновения инфекции в почку реализуется при наличии пузырно-мочеточниковых рефлюксов и особенно — пиелоренальных рефлюксов.

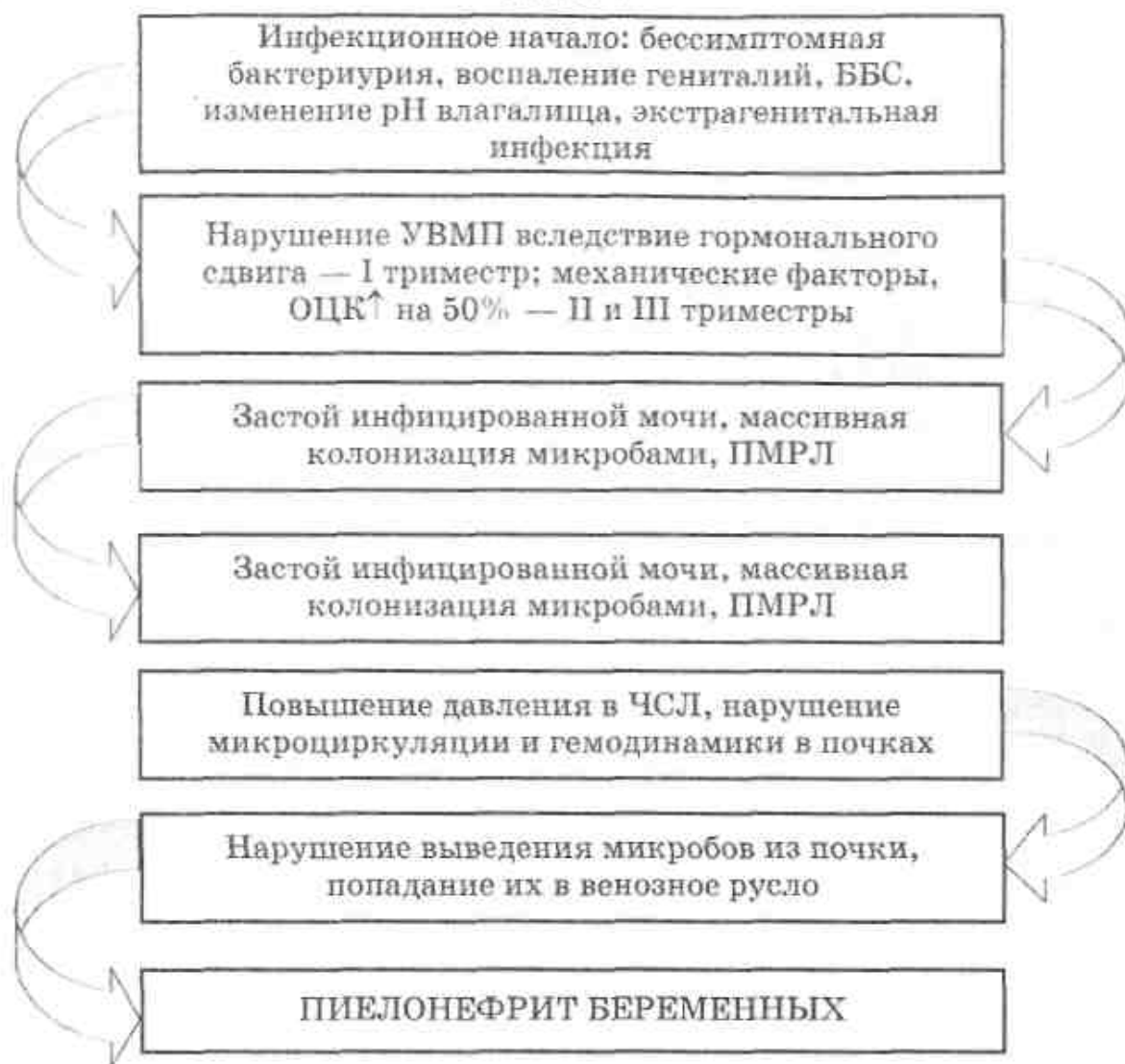


Рис. 7.2. Патогенез восходящего пиелонефрита беременных

Основные черты морфологических изменений в почках, характерные для пиелонефрита, выражаются в наличии полиморфности и очаговости. Воспалительные изменения в почке, будучи вначале очаговым процессом, с каждой новой атакой приобретают диффузный характер. Поражение воспалительным процессом межуточной ткани почек влечет за собой нарушение межклеточного обмена веществ. Как и всякое воспаление, пиелонефрит носит вначале серозный, а затем приобретает гнойный характер. При серозном воспалении наблюдается отек межуточной ткани и сдавление почечных канальцев. Острый гнойный пиелонефрит проявляется в виде гнойничкового (апостематозного) нефрита, солитарного аб-

сцесса и карбункула почки. По окончании воспалительного процесса в почке отсутствует истинное восстановление межуточной ткани, и на месте воспалительных очагов в интерстиции разрастается рубцовая ткань.

Клиника

Клинически гестационный пиелонефрит протекает в острой или хронической форме. При обострении хронического пиелонефрита заболевание следует рассматривать как острое воспаление.

Острому пиелонефриту беременных и родильниц присущи черты тяжелого общего инфекционного заболевания с выраженной интоксикацией организма и наличием характерных локальных симптомов; последние менее выражены у родильниц, чем у беременных. В начале заболевания преобладают *общие симптомы тяжелого инфекционного процесса*. Местные проявления могут полностью отсутствовать или быть слабо выраженными.

В первые дни болезни при гнойном пиелонефрите нередко наблюдаются потрясающие ознобы, сопровождающиеся высокой температурой, головной болью, ломотой во всем теле, тошнотой, временами рвотой, с последующим обильным потоотделением и снижением температуры, иногда до нормальных цифр. Дыхание и пульс учащены, язык сухой. В промежутках между ознобами больные обычно вялые, адинамичные.

В процессе развития заболевания к общим симптомам постепенно присоединяются локальные: боли в поясничной области, соответствующей стороне поражения, с иррадиацией в верхнюю часть живота, паховую область, большие половые губы, бедро. Иногда боль определяется по ходу мочеточника. Усиление болей заставляет думать о переходе воспалительного процесса на капсулу почки или околопочечную клетчатку. Возникающее у больных через определенные промежутки времени гектическое повышение температуры тела можно связать с развитием в почке множественных гнойных очагов.

Спустя несколько дней от начала заболевания боли обычно локализируются в области пораженной почки. По ночам отмечается усиление болей, особенно в положении больной на спине или на стороне, противоположной больной почке. Нередко боли появляются или усиливаются при глубоком вдохе, кашле.

При бимануальной пальпации на пораженной стороне отмечаются болезненность и напряжение мышц живота. Наблюдается

болезненность при пальпации в определенных точках: сзади на уровне перекреста нижнего края XII ребра с длинными поясничными мышцами и спереди соответственно верхней «мочеточниковой» точке, которая расположена на три поперечных пальца слева и справа от пупка. У некоторых больных имеются явления сколиоза в сторону пораженной почки. Симптом Пастернацкого не всегда бывает положительным.

Серозный пиелонефрит протекает при субфебрильной или даже нормальной температуре, без ознобов, симптомов интоксикации и часто без болей в пояснице. Распознается он преимущественно по лабораторным признакам.

Хронический пиелонефрит во время гестационного процесса — явление весьма частое. Ему присущи тупые боли в поясничной области, усиливающиеся при движении и физической нагрузке, головная боль, быстрая утомляемость, общая слабость. Однако часто женщины никаких жалоб не предъявляют. Симптом Пастернацкого может быть положительным. У 16% женщин отмечается гипохромная анемия. В анализах мочи определяются умеренная протеинурия (менее 1 г/л), лейкоцитурия, микрогематурия, которая возможна и при отсутствии камней в почках и мочеточниках. Анализы мочи нужно делать несколько дней подряд, однократное исследование редко дает указание на пиелонефрит.

Самыми частыми признаками хронического пиелонефрита являются: лейкоцитурия, боли в поясничной области, высокая степень бактериурии, протеинурия, анемия, характерные признаки, выявляемые при экскреторной урографии; реже встречаются функциональные нарушения, которые обнаруживаются при хро-моцистоскопии.

Клиническая картина гестационного пиелонефрита в различные периоды беременности имеет типичные особенности. Они обусловлены степенью нарушения пассажа мочи из верхних моче-выводящих путей. Если в I триместре беременности могут наблюдаться выраженные боли в поясничной области с иррадиацией в нижние отделы живота и наружные половые органы (при этом боли по своему характеру напоминают почечную колику), то во II и III триместрах боли обычно неинтенсивные.

Особенности клинического течения гестационного пиелонефрита:

- 1) длительная бессимптомная бактериурия;
- 2) признаки эндогенной интоксикации без температуры и сдвига в крови (слабость, утомляемость, головокружение, тахикардия и др.);

3) раннее начало развития анемии без эффекта от лечения препаратами железа;

4) длительное рецидивирующее течение с быстрым переходом в тяжелое течение, вплоть до шока;

5) акушерские осложнения: угроза прерывания беременности и неэффективность токолитиков, хроническая гипоксия плода, ФПН, внутриутробное инфицирование плода, преждевременные роды, кровотечения, эндометриты после родов.

Диагностика

Из клинико-лабораторных исследований основными для диагностики и уточнения клинико-анатомической формы острого пиелонефрита являются клинический, биохимический, бактериологический анализы крови и мочи.

Для пиелонефрита характерны:

- изогипостенурия и никтурия;
- патогномоничные изменения в формуле крови: сдвиг влево вплоть до миелоцитов и юных форм, лейкоцитоз, анэозинофилия, лимфопения в сочетании с выраженной анемией (ниже 90 г/л);
- гиперазотемия, особенно гиперкреатининемия.

У больных с гнойно-деструктивными формами пиелонефрита, особенно с его торпидным течением, на фоне малоэффективной консервативной терапии развивается картина токсического гепатита: желтушность склер и кожных покровов, увеличение печени, гипербилирубинемия, повышение активности аланиновой и аспарагиновой трансаминаз.

Патологические изменения в осадке мочи (лейкоциты, эритроциты, цилиндры) наблюдаются далеко не у всех беременных с острым пиелонефритом. Более информативны и достоверны клиническое и бактериологические исследование мочи, полученной при катетеризации мочеочника, при этом тотальная лейкоцитурия выявляется у 70-80% беременных с острым пиелонефритом.

Из современных методов ведущая роль в диагностике пиелонефрита беременных принадлежит ультразвуковому исследованию почек. УЗИ не только дает представление о ретенционных изменениях чашечно-лоханочной системы почки, но и обнаруживает очаговые (карбункул, абсцесс) изменения ее паренхимы, воспалительную реакцию паранефральной клетчатки. Экскреторная урография применяется только в экстремальных случаях, когда речь идет о жизни беременной (двустороннее поражение, неясное анатомо-функциональное состояние противоположной почки и т. д.).

Основой лечения острого пиелонефрита и бессимптомной бактериурии является применение антибактериальных препаратов. Пенициллины представляют наиболее безопасную и широко используемую группу антибактериальных препаратов во время беременности. К ним относят: аугментин (1,2 г х 1 раз в день), оксациллин (3-4 г в сутки) или ампициллин (0,5 г х 4 раза в сутки), флемоксин (1,5 г в сутки), флемоклав (0,5 г х 2 раза в день), фосфамицина броматамол (3,0 г однократно). Цефалоспорины I и II поколения (в первую очередь цефазолин, цефокситин, цефуроксин, цефметозол, цефалотин), а также цефалоспорины III поколения (цефтриаксон) рассматриваются как эффективные и достаточно безопасные антибактериальные средства у беременных. Например: (зиннат 250 мг х 2 раза в день), цепорин, цефалоридин, кефзол, клафоран (0,5-1,0 г 3-4 раза в сутки в/в или в/м). Лечение антибактериальными препаратами проводится в течение 8-10 дней. Аминогликозиды (канамицин, гентамицин) вызывают нефро- и ототоксический эффект, поэтому их следует назначать лишь в исключительных случаях при сохранной функциональной способности почек и отсутствии заболеваний органа слуха. Стрептомицин, левомецетин, тетрациклин беременным противопоказаны.

При выявлении хламидийной инфекции в осадке мочи назначают эритромицин — по 500 мг 4 раза в день в течение 7 дней; рова-мицин — 3 млн ед. 2 раза в сутки в течение 10 дней. Местно: инсти-ляция раствором цитеала в разведении 1:10 с экспозицией 2, № 10.

При микоплазменной инфекции: эритромицин — по 500 мг 4 раза в день в течение 7 дней; ровамицин — 3 млн ед. 2 раза в день № 8-10. Указанные антибиотики применяются после 12-недельного срока беременности. Целесообразно одновременное проведение витаминотерапии, применение иммуноглобулинов, адаптогенов и других общестимулирующих препаратов, местное лечение — то же, что и при хламидиозе.

Со II триместра применяют антибактериальные препараты — 5-НОК (2 таблетки х 4 раза — 4 дня, затем 1 таблетка х 4 раза — 10 дней), невигамон (2 капсулы х 4 раза — 4 дня, затем 1 капсула х 4 раза — 10 дней), аугментин — 1,2 г 1 раз в день на протяжении 7-10 дней, зиннат — 250 мг 2 раза в день на протяжении 8-10 дней, монурал — 3,0 г однократно в день на протяжении 3-х дней.

В послеродовом периоде лечение основывается на тех же принципах, что и во II-III триместрах, но *необходимо помнить, что гентамицин, канамицин, линкомицин, эритромицин долго сохраняются в молоке, поэтому их назначать не рекомендуется*. Родильницам можно назначать аугментин, зиннат (зинацеф), фле-моксин, флемоклав в тех же дозах, что и при беременности.

В комплексное лечение включается десенсибилизирующая терапия: супрастин, димедрол, дипразин. Диета с ограничением острой пищи.

В случаях неэффективности консервативной терапии показана операция — нефростомия, декапсуляция почки, нефрэктомия.

Тактика ведения беременности. Своевременно и правильно леченный пиелонефрит не представляет серьезной опасности для развития беременности и плода. Несмотря на это, больные пиелонефритом должны быть отнесены к группе высокого риска по возникновению осложнений в периоде гестации: *анемия, преэклампсия, острая почечная и хроническая почечная недостаточность, гипоксия плода, риск внутриутробного инфицирования плода*.

М.М. Шехтман (1987), В.Н. Серов и соавт. (1989) выделяют 3 степени риска. К *I степени риска* относятся больные с неосложненным пиелонефритом, возникшим во время беременности; ко *II степени риска* — больные хроническим пиелонефритом, существовавшим до беременности; к *III степени риска* — больные с гипертензией или азотемией, пиелонефритом единственной почки. Больным с I и II степенями риска разрешается беременность. Они должны находиться на диспансерном учете. При III степени риска беременность противопоказана. Больные с I степенью риска могут получать помощь и рожать в родовспомогательных учреждениях II уровня аккредитации; со II степенью риска — обязательно должны быть переведены в больницы III уровня аккредитации.

Беременные, больные пиелонефритом, должны быть госпитализированы при каждом обострении заболевания, при появлении признаков преэклампсии или ухудшении состояния плода (гипоксия, гипотрофия). В последние годы для лечения тяжелых пиелонефритов беременных успешно применяют эфферентные методы лечения (плазмаферез, АУФОК, озонотерапию). Алгоритм ведения пациенток с ГП представлен на рисунке 7.3.

Родоразрешение. При пиелонефрите рекомендуется родоразрешение через естественные родовые пути. В родах следует назначать спазмолитики, анальгетики, проводить профилактику асфиксии



Рис. 7.3. Алгоритм ведения пациенток с гестационным пиелонефритом (ГП)

плода. Родоразрешение кесаревым сечением производится только по строгим акушерским показаниям.

Эти новорожденные составляют группу риска развития гнойно-септических заболеваний. Им назначается антибактериальная и инфузионная терапия. При необходимости дети должны быть переведены в специализированный педиатрический стационар.

Особенности ведения послеродового периода у родильниц с ГП

1. Следует помнить, что у многих женщин с бессимптомной бактериурией во время беременности дебют пиелонефрита может происходить в послеродовом периоде. Поэтому данная группа родильниц должна находиться под тщательным наблюдением терапевта с обязательным контролем общего анализа мочи и анализа мочи по Нечипоренко.

2. Лечение пиелонефрита в послеродовом периоде должно проводиться с учетом лактации. Поэтому антибиотиками выбора в данном случае следует считать цефалоспорины и полусинтетические пенициллины (в первую очередь — амоксициллин, флемоксин соллютаб, флемоклав, зиннат (зинацеф)).

3. Обязательными в лечении послеродовых пиелонефритов являются: соответствующая диета, дезинтоксикационная терапия, профилактика атонии мочевыводящих путей с помощью витаминов группы В.

4. Включение плазмафереза в комплексную терапию послеродовых пиелонефритов (особенно у женщин с аллергией к вышеперечисленным группам антибиотиков) позволяет эффективно и быстро достичь клинического результата и нормализовать показатели гомеостаза.

Выводы

1. К факторам, предрасполагающим к возникновению пиелонефрита у беременных относятся следующие: изменение гормонального и иммунного статуса, вызванного наличием беременности, анатомо-функциональные особенности мочевыводящих путей у женщин, наличие воспалительных заболеваний половых путей (цервицит, вульвовагинит, кольпит, парауретрит и др.), наличие половой активности во время беременности и др.

2. Бессимптомная бактериурия является высоким риском развития восходящей инфекции мочевыделительной системы (острый цистит, пиелонефрит); независимо от концентрации КОЕ в моче беременным женщинам проводится антибактериальная терапия до получения результатов посева мочи. Катетеризация мочевого пузыря приводит к распространению инфицирования и ухудшению воспалительного процесса.

3. Гестационный пиелонефрит сопровождается поражением интерстициальной ткани, лоханок и чашечек почек, возбудителем которого могут быть как условно-патогенная флора, так и ЗППП, в том числе ВПГ и ЦМВ. Во время беременности протекает без манифестных проявлений и маскируется под соматическую патологию (анемия, вегетососудистая дистония и др.) и акушерские осложнения (угроза прерывания беременности, хроническая гипоксия плода, плацентарная недостаточность, внутриутробное инфицирование плода, тяжелые формы преэклампсии и др.).

4. При заболевании мочевыделительной системы беременность может ухудшить течение основного заболевания вплоть до декомпенсированного состояния, в результате чего ставится вопрос о досрочном прерывании беременности по медицинским показаниям, что решается комиссией в составе нефролога (уролога) и акушера-гинеколога.

ЛИТЕРАТУРА

Багній Н.І. Комплексний метод профілактики гнійно-запальних ускладнень у породіль гестаційними піелонефритами // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 1998. — № 1. — С. 89-92.

Медведь В.И., Быкова Л.М., Данылкив О.Е., Шкабаровская Е.Н. Патогенетическое обоснование и эффективность усовершенствованной терапии пиелонефрита у беременных с сахарным диабетом // Репродуктивное здоровье женщины. — 2003. — № 2 (14). — С. 35-38.

Вдовиченко Ю.П., Шкоба Л.С. Перспективы применения Канефрона Н в акушерской практике // Здоровье женщины. — 2001. — № 4. — С. 46.

Вдовиченко Ю.П., Шкоба Л.С. Применение канефрона при интраамниальном инфицировании // Здоровье женщины. — 2002. — № 1 (9). — С. 10-12.

Возіанов О.Ф., Пасєчніков С.П., Сайданова Н.О. та ін. Оптимізація тактики ведення хворих на гострий піелонефрит // Урологія. — 1998. — № 4. - С. 4-8.

Воронин К.В., Березницкая А.Т. Особенности микробиоценозов толстого кишечника и половых путей у беременных с острым пиелонефритом // 36.

наук, праць Асоціації акушерів-гінекологів України. — К.: Інтермед, 2004. — С. 430-433.

Вороній А.В., Туманова Л.Е. Екстрагенітальна патологія, аномалії розвитку жіночих статевих органів і вагітності // Акушерство: Підручник для лікарів-інтернів / За ред. В.І. Грищенка. — Харків: Основа, 1996. — С 264-305.

Грищенко О.В., Щербакова В.Ю. Гестационный пиелонефрит. // Меж-дунар. мед. журнал. — 1998. — Т. 4, № 2. — С 77-81.

Друца І.О., Міцкан П.Ю., Бушанський В.В., Фортуна І.О., Савченко Ю.Б. Клініко-ехографічні та доплерографічні зміни стану нирок у вагітних жінок з гестаційним піелонефритом, які перенесли патологічну крововтрату під час пологів / Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. — К.: ТМК, 1999. — С 52-54.

Дудка Г.Ю. Заболевание почек и беременность // Вісник Асоціації акушерів-гінекологів України. — 1999. — № 2. — С. 87-95.

Никольская И.Г., Тареева Т.Г., Микаэлян А.В., Мазурская Н.М., Ефи-мочкина В.И. Пиелонефрит и беременность. Профилактика, принципы диспансерного наблюдения, лечение, родоразрешение.

Давидова ІА. Сучасні аспекти патогенетичної ролі мікробіологічних факторів у розвитку ускладнень у вагітних з піелонефритом // Одеський мед. журнал. — 2003. — № 3 (76). — С. 85-87.

Комплексная профилактика послеродовых гнойно-септических заболеваний у женщин с гестационным пиелонефритом / А.П. Ломыкин, В.С. Артамонов, С.Я. Сольский, Г.Ч. Ворона // Ліки України. — 2002. — № 4 (57). — С. 2-4.

Основы репродуктивной медицины: Практическое руководство / Под ред. проф. В.К. Чайка. — Донецк: ООО «Атьматео», 2001. — 608 с.

Павлова Л.П., Сайдакова Н.О., Стпарцева Л.М. Основні показники урологічної допомоги в Україні за рік (відомче видання). — К., 2002.

Пасєчників СП., Руденко А.В., Мітченко М.В. Роль мікоплазм в етіології первинного гострого піелонефриту / Матеріали конференції «Первинний піелонефрит. Інтерстиціальний нефрит. Дисметаболичні нефропатії». — К., 1995. — С 48-50.

Пернаков С.Н., Князева Н.В., Галасу СИ., Митюков В А. Роль женской консультации при наблюдении беременных с пиелонефритом / Збірник наукових праць. Асоціації акушерів-гінекологів України. — К.: Інтермед, 2003.—С 241-245.

Печерина В.Л., Мозговая Е.В. Оценка эффективности применения препарата Канефрон с целью лечения гестозов, сочетанных с почечной патологией // Акушерство и женские болезни. — 2000. — Т. LIX, № 1. — С. 42-44.

Руденко А.В., Пасечников СП., Митченко Н.В. Новые данные об этиологических факторах острого пиелонефрита // Мікробіологічний журнал. — 1997. — Т. 59, № 5. — С. 34-41.

Современные принципы лечения обострений пиелонефрита у беременных / Л.Е. Туманова, В.В. Рахубинская, О.В. Данков, В.П. Лавриненко // Здоровье женщины. — 2002. — № 1 (9). — С. 5-6.

Сельский С.Я., Артамонов В.С., Ворона В.Г. Применение Канефрон(г)Н у беременных с хроническим пиелонефритом // Репродуктивное здоровье женщины. — 2002. — № 2 (11). — С. 7-8.

Степанівська Т.К. Гнійно-запальні захворювання в акушерстві та гінекології за сучасних умов // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 1996. — № 1. — С. 36-39.

Судакова Н.М. Клинические проявления поражения нервной системы у новорожденных, родившихся от матери с хроническим пиелонефритом // Российский педиатрический журнал. — 2001. — № 3. — С. 8-10.

Тектинский О.Л. Пиелонефриты. — СПб МАПР, Медиа Пресс, 1996. — 256 с.

Тт/манова Л.Е., Гай В.В., Данков О.В., Деменина Н.К. Фактори, які сприяють виникненню акушерської та перинатальної патології у жінок з хронічним піелонефритом // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 1998. — № 1. — С. 66-68.

Тютюнник В.Л. Влияние инфекции на течение беременности, плод и новорожденного // Вестник акушеров-гинекологов. — 2001. — № 1. — С. 20-23.

Шехтман ММ. Акушерская нефрология. — М.: Триада X, 2000. — 255 с.

Andriole V.T. The future of the Quinolone // Drugs. — 1999. — Vol. 58, Suppl. 2. — P. 1-5.

ГЛАВА 8

ГРИБКОВЫЕ, МИКРОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ И НЕОБЫЧНЫЕ БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Т.Ю. Бабич, Н.Е. Гейнц

В последнее время наблюдается значительное увеличение случаев микотических инфекций, что связывают с использованием новых, очень активных антибактериальных препаратов, частым применением глюкокортикостероидов. Хотя случаи глубоких микозов в акушерстве довольно редки, они могут стать причиной как материнской, так и перинатальной смертности. Поэтому знание эпидемиологии, патогенеза, диагностики и лечения данной патологии является очень важным и необходимым в практике акушеров-гинекологов и неонатологов. При беременности наиболее часто возможны проявления трех видов глубоких микозов: криптокок-коз, бластомикоз, кокцидиоидоз.

Дерматомикозы включают большую группу заболеваний кожи, вызываемых патогенными грибами. Известно более 500 видов грибов, встречающихся в разных странах и областях.

Патогенные грибы многочисленны и разнообразны, поражают человека, различных животных и растения. Единой общепринятой классификации патогенных грибов пока еще нет, не выработаны и рациональные принципы их систематизации.

Возбудители заболеваний кожи — дерматофиты (или дерматомицеты) входят в группу несовершенных грибов (*fungi imperfecti*).

Имеется обширная группа условно-патогенных грибов, к которым относятся дрожжеподобные грибы рода Кандида (*Candida*), и патогенных грибов, возбудители которых вызывают особо опасные микозы (кокцидиоидоз, гистоплазмоз и др.); их паразитарная активность связана с состоянием макроорганизмов.

В патогенезе дерматомикозов большое значение имеют возраст пациента, пол, нарушения обмена, расстройства кровообращения, изменение баланса витаминов, дисбактериоз, склонность к повышенному потоотделению, наличие трофических расстройств, сопутствующих острых и хронических инфекций, травм, мацераций.

Заражение может происходить несколькими путями:

- 1) от больного человека;
- 2) от больного животного;
- 3) через предметы обихода (головные уборы, расчески, постельное белье, полотенца и др.).

В настоящее время для практической работы удобна клиническая классификация Н.Д. Шеклакова, по которой дерматомикозы подразделяют на две большие подгруппы: поверхностные и глубокие микозы.

I. Поверхностные микозы, при которых происходит поражение кожи, волос и ногтевых пластинок, включающие следующие подгруппы заболеваний:

- кератомикозы;
- микозы преимущественно волосистой части головы;
- дерматофитии;
- микозы преимущественно стоп;
- кандидоз (возбудители — *Candida albicans*, *Candida tropicalis* и др.)

II. Глубокие (системные) микозы, при которых происходит поражение всех органов и систем, повреждение всех слоев кожи.

1. Бластомикозы:
 - 1.1. Криптококкоз.
 - 1.2. Бластомикоз.
2. Гистоплазмоз.
3. Кокцидиоидоз.
4. Споротрихоз.
5. Мукороз.
6. Аспергиллез.
7. Пенициллиоз.
8. Хромомикоз.
9. Риноспороидиоз.
10. Цефалоспориоз.

11. Кладоспориоз.
12. Келоидный микоз.
13. Мицетомы грибковой этиологии.

КРИПТОКОККОЗ

Синонимы: cryptococcosis, европейский бластомикоз, болезнь Буссе-Бушке, торуллез.

Криптококкоз — это диссеминированная глубокая грибковая инфекция, которая начинается с поражения легких, а затем возбудитель гематогенным путем попадает в мозговые оболочки и вызывает менингоэнцефалит, реже поражаются кости, кожа, почки, глаза.

Этиология

Криптококкоз — один из редких микозов человека, который вызывается грибами рода *Cryptococcus neoformans* (синоним *Torula histolitica*). Возбудитель имеет четыре серотипа А, В, С, D и в тканях представлен круглыми дрожжевыми клетками диаметром 3,5-7 мкм, заключенными в слизистую капсулу различной толщины. Размножается криптококкоз почкованием; при этом дочерняя клетка связана с материнской узкой перемычкой.

Возбудитель этого заболевания содержится в помете птиц (волнистых попугайчиков, канареек, голубей и др.); заражение происходит ингаляционным путем, но возможен контактный путь передачи через поврежденную кожу и слизистые оболочки.

Заболевание распространено повсеместно и вызывается разными серотипами возбудителя.

Патогенез. *Cryptococcus neoformans* попадает в легкие при вдыхании пыли, где формируется первичный очаг инфекции (гранулема) и при развитии процесса образуется множество гранул, разрушающих ткань легких. Заболевание может проявиться развитием менингита и менингоэнцефалита при попадании возбудителя в эти ткани гематогенным путем. Поражение кожи наблюдается у **10-15 %** больных. В патогенезе заболевания важную роль играют нарушения клеточного иммунитета. Чаще при этом инфекционном заболевании развиваются менингит или менингоэнцефалит.

По данным зарубежных авторов, прослеживается связь между заражением женщин криптококкозом и беременностью, что обусловлено относительной иммуносупрессией в этот период.

Защита от криптококковой инфекции обеспечивается клеточным иммунитетом, при этом фагоцитоз осуществляется альвеолярными макрофагами и нейтрофилами, возможна элиминация возбудителя продуктами окислительного метаболизма (в частности, системой оксида азота) у лиц с интактной иммунной системой.

Совместная, хорошо скоординированная деятельность альвеолярных макрофагов, нейтрофилов, НК-клеток и Т-лимфоцитов у лиц с неповрежденной иммунной системой приводит к развитию гранулематозного воспаления, что сопровождается локализацией и удалением возбудителя. Очаг инфекции ограничивается легкими и лимфатическими узлами, а фиброзные изменения легочной ткани, как реакция на внедрение возбудителя, не характерны.

Нейротропизм возбудителя объясняется тем, что в головном мозге и ликворе *C. neoformans* находит среду, богатую питательными веществами (в частности, катехоламинами), и относительную безопасность от действия комплемента и антител.

Криптококкоз относят к так называемым оппортунистическим инфекциям, развивающимся на фоне иммунной недостаточности у больных сахарным диабетом, лимфосаркомой, лимфогранулематозом, саркоидозом, с трансплантацией органов, гемобластомами, ВИЧ-инфекцией и другими заболеваниями, длительно подвергающимися лечению глюкокортикостероидами, цитостатиками и антибиотиками. Наиболее частой локализацией патологического процесса становятся легкие, однако нередко поражается нервная система, а также возможна генерализация процесса с поражением печени, почек, костей, лимфатических узлов и других органов.

Среди глубоких микозов, наблюдаемых при ВИЧ-инфекции, самым частым является криптококкоз в форме криптококкового менингита. Им страдают 6-9% ВИЧ-инфицированных в США и 20-30% — в Африке; в Европе и Южной Америке также отмечается высокая заболеваемость. В последние годы в США, по-видимому, благодаря внедрению производных имидазола для лечения кандидоза слизистых, заболеваемость криптококкозом значительно снизилась, однако у 10-15% ВИЧ-инфицированных больных криптококкозом наблюдается поражение кожи.

Клиника

Поражение легких при криптококкозе обычно протекает легко, без выраженной клинической картины. Возможно хроническое течение заболевания с образованием каверн и дыхательной недостаточностью. Ранними признаками поражения ЦНС при развитии

криптококкового менингита являются головная боль, тошнота, головокружение, нарушение зрения, памяти, раздражительность и усталость. Эти симптомы трудно дифференцируются не только во время беременности, поскольку они могут наблюдаться при раннем токсикозе, но и у небеременных женщин до тех пор, пока не происходит обострения процесса. Менингит может принимать хроническое течение и сопровождаться тяжестью в затылочной области, головной болью, признаками энцефалопатии.

При поражении кожи и слизистых этим микозом элементы сыпи носят характер угревидных и герпетиформных высыпаний в виде красных, горячих на ощупь, отечных и болезненных бляшек на конечностях, которые принимают генерализованный характер. При любых высыпаниях возможно их изъязвление. У ВИЧ-инфицированных такие высыпания чаще всего наблюдаются на лице и волосистой части головы. Флегмона, вызванная *Cryptococcus neo-formans*, напоминает бактериальную.

При генерализации процесса происходит поражение мозговых оболочек, легких, костного мозга, кожи, слизистых мочеполовых органов, развиваются гепатомегалия и спленомегалия.

В доступной литературе мы не нашли сообщений о трансплацентарном инфицировании внутриутробного плода грибами cryptococcosis. Все случаи исследований эмбриональных тканей на наличие *C. neoformans* были отрицательными. У всех детей, рожденных матерями, инфицированными криптококкозом, развития инфекции не наблюдалось. Проведенный иностранными исследователями эксперимент на собаках показал, что внутривенное введение этого патогена подопытным не привело к инфицированию внутриутробных щенков и развитию инфекции после их рождения.

Диагностика

Основную роль играют лабораторные исследования. При легочном поражении грибки находят в мокроте, при почечном — в моче. Очень убедительным является нахождение криптококков в крови и спинномозговой жидкости. В последние годы широко используются иммунологические исследования для подтверждения крипто-коккоза.

Патоморфология кожи. Возможны две различные гистологические картины. В первом случае обнаруживают большие скопления возбудителей, окруженных слизистой желатиноподобной капсулой, с незначительной воспалительной реакцией окружающих тканей. Во втором случае выявляют гранулематозное воспаление с

наличием гистиоцитов, гигантских и лимфоидных клеток, фибробластов, (иногда — очагами некроза) — при незначительном числе возбудителей в очаге воспаления. Муцикармин связывается с гликозаминогликанами и окрашивает капсулу гриба в красный цвет, что позволяет отличить *Cryptococcus neoformans* от *Blastomyces dermatidis*.

При микроскопии препарата, обработанного гидроксидом калия, получают мазок-отпечаток с биопсийного материала или делают соскоб с очага поражения, и после обработки препаратов гидроксидом калия выявляют *Cryptococcus neoformans*.

Исследование спинномозговой жидкости (СМЖ). При менингите давление СМЖ умеренно или резко повышено. В крови отмечаются лимфоцитоз, повышенный уровень белка, сниженный уровень глюкозы. При микроскопии неокрашенного препарата в капле туши у 40-60% больных находят окруженные капсулой дрожжевые клетки.

Рентгенография грудной клетки позволяет выявить очаг поражения в легких.

Посев. Для посева обычно используют СМЖ или биоптат кожи. Если возбудитель выделен из биоптата кожи, для оценки тяжести заболевания необходимо исследовать СМЖ, костный мозг, мокроту, мочу, секрет предстательной железы. У ВИЧ-инфицированных возбудитель высеивается из крови, мокроты, костного мозга, мочи.

Чувствительным и специфичным методом является определение антигенов *Cryptococcus neoformans*, который используют для оценки прогноза и эффективности лечения. Антигены криптококков обнаруживают в СМЖ, сыворотке, моче. *Определение антител к Cryptococcus neoformans* не применяют.

Дифференциальный диагноз проводят с пиодермией, контагиозным моллюском, высыпаниями на лице у ВИЧ-инфицированных, бластомикозом, гистоплазмозом, флегмоной иной этиологии.

Лечение и профилактика

До использования амфотерицина В прогноз при данном заболевании всегда был неблагоприятным (летальным) как вне, так и во время беременности.

Использование амфотерицина В не вызывает развития врожденных уродств плода. На данный момент имеется достаточный клинический опыт применения этого препарата для лечения криптококкоза во время беременности, даже в первом триместре.

Препарат вводится внутривенно, ингаляционно и местно с внутривенной начальной дозой 100 мкг/кг массы тела для определения переносимости. Средняя доза составляет 250 мкг/кг. При необходимости возможно увеличение суточной дозы до 1 мг/кг со следующей частотой приема: через день или 2 раза в неделю, в течение 2-4-х недель в неосложненных случаях и в течение 6 недель — при наличии осложнений.

Препаратом резерва при этой инфекции является флуконазол, который также применяется как активное противогрибковое средство при глубоких микозах. У беременных его следует применять только в том случае, когда предполагаемая польза для женщины превышает потенциальный риск для плода. Флуконазол обнаруживают в грудном молоке в той же концентрации, что и в крови, поэтому его применение в период кормления грудью не рекомендуется.

В иностранной литературе имеются данные об использовании данного препарата в разные trimestры беременности. Поскольку количество наблюдаемых случаев его применения небольшое, нельзя сделать достоверного вывода о его влиянии на плод. Поэтому применение флуконазола желательно не ранее II-III триместров беременности.

Флуконазол назначают по 200-400 мг/сут орально или внутривенно, с длительностью лечения 6-8 недель.

Для профилактики рецидива криптококкового менингита у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом пациенток используют флуконазол в дозе 200 мг/сут (практически пожизненно).

У ВИЧ-инфицированных криптококковый менингит после лечения амфотерицином В и фторцитозином рецидивирует в 30% случаев. Пожизненная вторичная профилактика флуконазолом снижает частоту рецидивов до 4-8%. Причиной рецидива может быть хронический очаг инфекции.

СЕВЕРОАМЕРИКАНСКИЙ БЛАСТОМИКОЗ

Синонимы: blastomycosis Gilchrist, бластомикоз Гилкриста, бластомикоз Джилкрайста.

Североамериканский бластомикоз — это глубокий микоз, который начинается с поражения легких и при гематогенной диссеминации инфекции ведет к поражению кожи, подкожной клетчатки, костей, полового тракта.

Этиология

Возбудитель — *Blastomyces dermatitidis*. Гриб проявляет диморфизм. В тканях он представлен дрожжевыми клетками диаметром 10 мкм с толстой (1 мкм) стенкой и размножается почкованием, при этом дочерняя клетка связана с материнской широкой перемычкой. Чаще поражает мужчин, но случаи данной болезни зарегистрированы и у женщин.

Обычно заражение происходит воздушно-капельным путем либо контактным — при повреждении кожи. Заболевание sporadическое, эпидемии возникают редко.

Наибольшая вероятность встречаемости данного заболевания — лесистые зоны с высокой влажностью, бассейны крупных рек. Чаще заболевают люди, работающие или проводящие досуг на воздухе (сельскохозяйственные рабочие, туристы, грибники, рыболовы, охотники).

Патогенез. *Blastomyces dermatitidis* попадает в легкие вместе с пылью. Первичная легочная инфекция обычно протекает бессимптомно и проходит самостоятельно. Возможно гематогенное распространение инфекции в кожу, кости, легкие, половые органы. Встречается хроническая форма бластомикоза и реактивация латентных очагов инфекции в легких и в других органах.

Защита макроорганизма при бластомикозе основывается на реакциях клеточного иммунитета. Большинство конидиев возбудителя поглощается и уничтожается нейтрофилами. Кроме того, альвеолярные макрофаги препятствуют переходу конидиев в дрожжевую фазу.

Образование антител при бластомикозе не защищает от прогрессирования инфекции.

Факторами риска являются диссеминированная инфекция, нарушения клеточного иммунитета, ВИЧ-инфекция при снижении числа лимфоцитов CD4 ниже 200 мкл.

Клиника

Длительность инкубационного периода в среднем 45 суток, это зависит от состояния иммунитета и количества попавшего в организм возбудителя. Первичная легочная инфекция, как правило, протекает бессимптомно, реже напоминает грипп или пневмонию и проходит самостоятельно. Высыпания могут появиться одновременно с легочной инфекцией либо спустя месяцы и годы. Хрониче-

екая легочная инфекция сопровождается лихорадкой, кашлем, потливостью по ночам, потерей веса, язвами на коже, болезненными при пальпации.

Случаи бластомикоза описаны у беременных женщин. При распространенном бластомикозе во всех случаях отмечалось трансплацентарное заражение плода, с последующей антенатальной или ранней неонатальной гибелью.

При диссеминированной инфекции вначале возникают элементы сыпи, затем образуется воспаленный узел, который увеличивается в размерах и изъязвляется. Возможно формирование подкожного узла, над которым образуется много мелких пустул. В дальнейшем образуются бляшки с бородавчатой поверхностью, покрытые корками, с четкими извилистыми границами. Если корку приподнять, из-под нее проступает гной. Периферический рост в одном направлении приводит к тому, что очаг поражения напоминает половину или три четверти луны. Заживление начинается с центра: образуется атрофический рубец, напоминающий географическую карту. Обычно наблюдается симметричное поражение туловища, реже — лица, кистей, предплечий. У половины больных образуются множественные очаги бластомикоза. При контактном заражении очаг локализуется в месте внедрения возбудителя. У 25% больных поражается слизистая рта и носа, у половины из них очаг распространяется на прилегающую кожу, возможно поражение гортани.

Первичная легочная инфекция выглядит как узловатая или полиморфная экссудативная эритема. В дальнейшем формируются множественные мелкие очаги, инфильтраты, каверны.

Кости поражаются у половины больных. Остеомиелит грудных и поясничных позвонков, крестца, костей таза, черепа, ребер, длинных трубчатых костей может сопровождаться образованием свищей и крупных подкожных абсцессов.

Увеличение регионарных лимфоузлов характерно только для первичной кожной инфекции.

Диагностика

Клиническая картина подтверждается результатами посева биопсийного материала, мокроты, гноя, мочи.

Микроскопия препарата, обработанного гидроксидом калия. В мазках гноя и мокроты, обработанных гидроксидом калия, выявляют отдельные крупные (8-15 мкм) почкующиеся клетки с толстой двухконтурной стенкой, соединенные широкой перемычкой.

Посев. Для посева используют мокроту, гной, секрет предстательной железы, биопсийный материал.

При патоморфологическом исследовании кожи определяют псевдоэпителиоматозную гиперплазию эпидермиса. В микроабцессах дермы с помощью серебрения или ШИК-реакции выявляют почкующиеся клетки с толстыми стенками, соединенные широкой перемычкой. Окраска срезов муцикармином позволяет отличить *Blastomyces dermatitidis* от *Cryptococcus neoformans*.

Определение антигенов Blastomyces dermatitidis. В крови присутствуют антигены *Blastomyces dermatitidis*.

Кожные пробы не разработаны.

Рентгенография грудной клетки. При острой легочной инфекции определяют инфильтраты в легких, увеличение прикорневых лимфоузлов. Рентгенологические проявления хронической легочной инфекции разнообразны.

Дифференциальный диагноз проводится с бляшками с бородавчатой поверхностью, плоскоклеточным раком кожи, гангренозной пиодермией, грибовидным микозом (опухолевая стадия), эктимой, бородавчатым туберкулезом кожи, актиномикозом, нокардиозом, мицетомой, третичным сифилисом (гумма), донованозом, проказой, бромодермой.

Лечение и профилактика

Из-за широкого распространения *Blastomyces dermatitidis* в природных очагах первичная профилактика невозможна.

При острой легочной инфекции противогрибковые средства не обязательны, особенно если на момент постановки диагноза наступило улучшение. Если же заболевание осложнилось менингитом или респираторным дистресс-синдромом взрослых, показана госпитализация и назначение внутривенного введения амфотерицина В.

Препаратом выбора для лечения бластомикоза является итрако-назол — от 200 до 400 мг/сут внутрь в течение как минимум 2-х месяцев. Женщинам репродуктивного возраста в период лечения следует применять надежные методы контрацепции, поскольку в экспериментах показано эмбриотоксическое и тератогенное действие препарата. Применение во время беременности оправдано только в том случае, если ожидаемый эффект лечения у матери превышает потенциальный риск для развития плода. Не рекомендуется применение данного препарата во время лактации.

Препарат резерва — кетоконазол (низорал) в дозе 400-800 мг/сут. Период беременности и кормления грудью являются противопоказанием для его применения.

Препарат выбора для беременных — амфотерицин В, в количестве 120-150 мг в неделю до общей дозы 2 г. После улучшения состояния лечение продолжают амбулаторно, в режиме — 3 раза в неделю. Существует еще одна схема лечения данным препаратом, которая заключается во внутривенном введении: капельно вводится по 250 ЕД/кг — в 1-й день, 500 ЕД/кг — во 2-й день и по 1000 ЕД/кг — через день либо 2-3 раза в неделю. Курс лечения — 4-8 недель. Общая доза препарата на курс не должна превышать 1 500 000-2 000 000 ЕД. После 20-го введения — перерыв 10 дней, а затем проводят повторный курс лечения. Наружно используют мазь — 2 раза в день в течение 10 дней. Новые липосомные формы препарата менее токсичны. При непереносимости амфотерицина В назначают итраконазол или кетоконазол.

До внедрения в клиническую практику амфотерицина В летальность диссеминированной инфекции достигала 80-90%. Итраконазол помогает в 95% случаев.

КОКЦИДИОИДОЗ

Синонимы: coccidioidosis, кокцидиоидомикоз, долинная лихорадка, пустынный ревматизм.

Кокцидиоидоз — это глубокий микоз, протекающий с первичным поражением легких. Во многих случаях заболевание проходит самостоятельно, но у ряда больных инфекция распространяется гематогенным путем в кожу, кости, мозговые оболочки. При этом возникают множественные очаги хронического гранулематозного воспаления.

Этиология

Возбудитель — *Coccidioides immitis*. Гриб проявляет диморфизм, обитает в почве в виде мицелия и наиболее распространен в засушливых зонах западного полушария. Диссеминированным кокцидиоидозом чаще болеют мужчины и женщины во время беременности.

Заражение обычно происходит воздушно-пылевым путем — при вдыхании вместе с пылью артроспор гриба, в результате чего развивается первичная легочная инфекция. Изредка возбудитель про-

никает в организм через поврежденную кожу. Заболевание носит сезонный характер (с конца весны до осени).

Патогенез. Вдыхание спор приводит к возникновению легочной инфекции, которая протекает бессимптомно либо сопровождается гриппоподобным синдромом. При нарушениях клеточного иммунитета возникает диссеминированная инфекция, склонная к рецидивам.

Клеточный иммунный ответ — основное звено противостояния кокцидиоидной инфекции и невосприимчивости к повторному заражению. Гуморальный иммунитет большой роли в защите макроорганизма не играет. Антитела классов IgM и IgG появляются уже в начале инфекции, но не защищают от ее прогрессирования и диссеминации.

У лиц, перенесших первичный кокцидиоз, развивается стойкий иммунитет к экзогенной реинфекции.

Факторами риска являются беременность, иммуносупрессивная терапия, ВИЧ-инфекция с низким уровнем лимфоцитов CD4, принадлежность к цветной расе.

В последние годы заболеваемость значительно возросла, особенно на юге Калифорнии. В США ежегодно регистрируется **100** тысяч случаев, большинство из них протекает бессимптомно. По результатам кожных проб, в природных очагах инфекции кокцидиозом заражено 16-42% молодых людей. Заболевание возникает у 25% ВИЧ-инфицированных и особенно широко распространено в Аризоне и Калифорнии.

Клиника

Инкубационный период составляет 1-4 недели.

У 60% зараженных заболевание протекает бессимптомно. Большинство заболевших проживают в природных очагах и выздоравливают самостоятельно.

Острый легочный кокцидиоз проявляется лихорадкой, ознобом, недомоганием, потерей аппетита, миалгией, болью в груди, увеличением лимфоузлов. Характерны распространенная эритема, кореподобная сыпь, крапивница, узловатая эритема, полиморфная экссудативная эритема на коже и слизистых.

При диссеминированном кокцидиозе (кожный, костно-суставной, менингит) больные жалуются на головную боль, боли в костях. На коже возникают папулы, пустулы, бляшки, узлы, абсцессы, флегмона, множественные свищи, язвы, бородавчатые разрастания, гранулемы, рубцы. При поражении поясничных по-

звонков развивается остеомиелит, возможно формирование натечного абсцесса ЦНС, менингит. Диссеминированный кокцидиоидоз обычно возникает при нарушениях иммунитета, особенно часто — при ВИЧ-инфекции. Менингит плохо поддается лечению, а легочный и диссеминированный кокцидиоидоз часто рецидивируют. Среди ВИЧ-инфицированных летальность кокцидиоидоза составляет 43% , при тяжелом поражении легких — 60% , частота рецидивов очень высока.

Первичное поражение кожи встречается крайне редко, при этом образуется узел, который впоследствии изъязвляется. Иногда развивается лимфангит и регионарный лимфаденит (споротрихоид-ная форма заболевания), который локализуется на центральной части лица (особенно на носогубных складках), конечностях.

По данным литературы, не имеется сведений о внутриутробном инфицировании плода кокцидиоидозом. В ранний неонатальный период новорожденные инфицируются через дыхательный тракт.

Диагностика

Обнаружение сферул в мокроте или гное; идентификация колонии *Coccidioides immitis* производится при посеве и в результате биопсии кожи.

При патоморфологическом исследовании кожи выявляется гранулематозное воспаление. В тканях находят сферулы — крупные круглые спорангии гриба, заполненные спорами.

Посев проводят на среду Сабуро. Для посева используют гной или биопсийный материал.

Сведения о недавних поездках больного оказывают существенную помощь при постановке диагноза диссеминированного кокцидиоидоза, если больной проживает вне природного очага.

Дифференциальный диагноз проводится с бородавками, фурункулами, эктимой, бромодермой, розовыми угрями, ограниченным нейродермитом, узловатой почесухой, кератоакантомой, северо-американским бластомикозом, криптококкозом, туберкулезом кожи, третичным сифилисом, пиодермиями.

Лечение и профилактика как при криптококкозе.

ТУБЕРКУЛЕЗ

Туберкулез (от латинского *tuberculum* — бугорок) — инфекционное заболевание человека, вызываемое несколькими разновидностями туберкулезной микобактерии (устаревшее название — палочка Коха).

Этиология

Возбудитель — патогенный микроорганизм рода *Micobacterium* семейства *Actinomycetaceae*. Существует три группы микобактерий: истинные микобактерии — патогенные для человека; кислотоустойчивые условно-патогенные микобактерии (атипичные); кислотоустойчивые сапрофиты.

Среди истинных микобактерий, в зависимости от патогенности для человека и животных, выделяют следующие типы:

- *M. tuberculosis* — возбудитель туберкулеза человека;
- *M. bovis* — возбудитель туберкулеза крупного рогатого скота;

M. africanum — тип, которому присущи черты двух предыдущих типов.

Микобактерия туберкулеза (МБТ) грамположительная, не образует спор и капсул, устойчивая к кислотам, спиртам и щелочам, факультативный аэроб (для ее нормального развития необходим кислород). Размножается путем простого деления или почкованием, цикл простого деления длится около суток.

Заражение туберкулезом наиболее часто происходит аэрогенным путем (90%), реже — алиментарным (1-2%) или контактным (5-6%), очень редко — внутриутробным. Аэрогенный путь передачи, как правило, воздушно-капельный и пылевой — от человека с активным туберкулезным процессом.

Патогенез. Среди социальных и медицинских проблем общества туберкулез занимает особое место. Это инфекционное заболевание, поэтому, как и другие инфекции, подчиняется общим законам эпидемического процесса, который включает три основных звена: источник инфекции, механизм передачи и восприимчивость к туберкулезу организма.

Далеко не всегда инвазия МБТ в организм человека приводит к заболеванию — это зависит от количества и вирулентности МБТ, длительности контакта с больным, врожденных и приобретенных иммунных факторов.

Туберкулез может поражать практически все органы и системы человека: легкие, кости, суставы, мочевыделительную, половую, лимфатическую, центральную нервную системы и т. д.

При аспирации в дыхательные пути человека МБТ должны проникнуть через ряд природных барьеров: мерцательный эпителий бронхов, слизь, которую продуцируют железистые клетки с поверхностно-активными веществами (лизоцим, комплемент, про-

пердин, Р-лизины). Если все же большое количество вирулентных бактерий проникает в ткани легкого, начинается поглощение МКБ легочными макрофагами. В неиммунизированном организме макрофаги не способны к эффективному лизису и возбудители туберкулеза начинают размножаться внутриклеточно. Считается, что образование антител не имеет решающего значения в противотуберкулезном иммунитете в связи с тем, что МБТ способны к внутриклеточному паразитированию. Большее значение имеют механизмы клеточного иммунитета, которые осуществляются сенсibilизированными Т-лимфоцитами.

Беременность и послеродовой период отрицательно влияют на течение туберкулеза. Возникновению туберкулеза у беременных способствуют значительные функциональные изменения многих органов и систем: эндокринной, сердечно-сосудистой, выделительной. Повышенная нагрузка на организм беременной изменяет его защитную функцию — снижает иммунитет.

Наиболее опасные периоды, способствующие прогрессированию туберкулеза или обострению старых туберкулезных очагов, — 8-10-я и 22-24-я недели беременности, последние недели перед родами и первые полгода после них. Во второй половине беременности, когда начинается интенсивный рост плода, у женщины отмечается высокое стояние диафрагмы, что уменьшает эластическое натяжение легких, поэтому данный период менее опасен для развития туберкулеза.

Ухудшение течения туберкулеза в послеродовом периоде обусловлено эндокринными изменениями в организме; кроме того, так называемая «абдоминальная декомпрессия» вследствие опускания диафрагмы способствует аспирации казеозных масс при кавернозных формах в здоровые отделы легких.

Внутриутробное заражение плода происходит редко. Гематогенно МБТ проникают к плоду через вену пуповины в печень, а через ductus venosus Aurentii — в правую половину сердца и легкие. Первичный аффект формируется в печени и иногда в легких. Возможно также заражение при аспирации или заглатывании плодом инфицированных околоплодных вод с формированием первичного абдоминального аффекта. Во всех случаях поражаются регионарные лимфатические узлы с массивным казеозом. При всех вариантах возможна генерализация процесса, формирование милиарных очагов в разных органах.

Клиника

Клиническая классификация туберкулеза, принятая в Украине, основывается на патогенетических, морфологических и клинико-рентгенологических принципах. Она включает:

- основные клинические формы;
- характеристику туберкулезного процесса;
- осложнения;
- остаточные изменения излеченного туберкулезного процесса;
- сопутствующие заболевания.

Первичным считают туберкулез, который развивается у ранее неинфицированных лиц и характеризуется развитием специфических воспалительных изменений в легких, поражением внутригрудных лимфатических узлов и лимфангитом. Происходит формирование специфической туберкулезной гранулемы с казеозным центром и лимфоидным валиком вокруг. В это время можно выявить положительную реакцию на туберкулин. С момента заражения до появления положительной реакции на туберкулин проходит от 3-х недель до 4-х месяцев. Такая форма туберкулеза чаще диагностируется у детей. При неосложненном течении симптомы заболевания быстро проходят, постепенно рассасываются специфические изменения в легких и лимфоузлах. Однако возможно и осложнение течения данной формы туберкулеза с развитием первичной каверны гематогенной и лимфогенной диссеминацией процесса.

Туберкулез может носить острый, подострый и хронический характер.

Общепринятым является тот факт, что беременность отягощает состояние женщины, поскольку происходит мобилизация всех систем организма. Наибольший риск появления или обострения туберкулеза приходится на первую половину беременности и последние недели перед родами.

Существуют определенные особенности клиники туберкулеза легких у беременных. В первые месяцы беременности клинические проявления туберкулеза аналогичны проявлениям вне беременности, но они часто наслаиваются на симптомы раннего токсикоза (слабость, снижение аппетита, тошнота, потливость и др.), что может быть причиной поздней диагностики заболевания. Во второй половине беременности, когда организм приспособливается к новым условиям, вспышки туберкулеза протекают малосимптомно. Даже при распространенных инфильтративных и деструктивных

до родов является вынужденным, и при своевременной и правильной терапии удастся спасти мать и ребенка.

Доказано, что беременность следует прерывать при фиброзно-кавернозном и кавернозном туберкулезе легких (в любом сроке); при хроническом гематогенно-диссеминированном туберкулезе (в любом сроке); при сочетании туберкулеза с легочно-сосудистой недостаточностью, сахарным диабетом и другими хроническими заболеваниями, отягощающими состояние женщины; при впервые выявленном очаговом, инфильтративном туберкулезе легких, протекающем с тенденцией к прогрессированию; при всех формах туберкулеза легких, по поводу чего необходимо оперативное вмешательство; при цирротическом туберкулезе легких с явлениями легочно-сосудистой недостаточности; при туберкулезе мочевыделительной системы, протекающем на фоне хронической почечной недостаточности I—III степени.

Клиника врожденного туберкулеза нетипична. Часто дети умирают в первые дни жизни на фоне внезапного цианоза, или рождаются вроде бы здоровыми, но через **5-10** дней теряют в весе, у них повышается температура, появляется обтурационная желтуха (как следствие сдавления желчевыводящих путей увеличенными лимфатическими узлами), в случае поражения легких — симптомы тяжелой пневмонии, дыхательная недостаточность.

При врожденном туберкулезе у новорожденных выявляют гепатоспленомегалию (76%), респираторные расстройства (72%), повышение температуры тела (48%) и лимфаденопатию (38%). Подтверждением туберкулезной природы заболевания является нахождение МБТ в желудочном содержимом или трахеальном аспирате новорожденного. При необходимости выполняют биопсию печени. Туберкулиновые пробы обычно отрицательные.

Диагностика

Основными методами диагностики туберкулеза остаются *исследования наличия МБТ* в мокроте и другом биологическом материале и *рентгенологическое исследование* (рентгенография), выполняющееся при наличии клинических показаний в любом сроке беременности или после родов.

Что касается результатов дополнительных методов исследования, то кожные туберкулиновые пробы во время беременности не противопоказаны и не теряют своего диагностического значения. Отмечена даже более выраженная чувствительность к туберкулину на фоне беременности. У *ВИЧ-инфицированных женщин* туберку-

изменениях в легких сохраняются относительно удовлетворительное самочувствие, нормальная температура тела. Поэтому важными являются тщательный анализ общего состояния женщины, исследования мокроты на МБТ, при необходимости — рентгенография органов грудной клетки с экранизацией живота.

Туберкулез почек у беременных часто расценивают как пиелонефрит. Уродинамические расстройства, характерные для беременных, способствуют развитию и прогрессированию туберкулеза почек и мочевыделительных путей. Поэтому при появлении лейко-цитурии, протеинурии, эритроцитурии необходимо урологическое и бактериологическое обследование пациентки.

Туберкулез костей и суставов встречается нечасто, но при свежих, нелеченных формах во время беременности может наступить генерализация процесса.

Небезопасными для беременных и родильниц являются генерализованные формы туберкулеза, поражения центральной нервной системы. Клинические проявления туберкулезного менингита у беременных и состав ликвора соответствуют классическим показателям при данном заболевании, но начальные симптомы (тошнота, рвота, головная боль) иногда расценивают как преэклампсию. Милиарный туберкулез и туберкулезный менингит развиваются преимущественно (77%) во второй половине беременности или после родов, и прогноз их серьезен, хотя при условиях своевременной диагностики и лечения наступает излечение.

Наблюдается выраженная зависимость между формой туберкулеза и особенностями течения беременности и родов. Так, ограниченный очаговый туберкулез в фазе уплотнения или рассасывания, давно затихшие ограниченные процессы других локализаций, как правило, не дают обострений во время беременности и родов. Диссеминированный туберкулез легких в фазе уплотнения и небольшой распространенности при отсутствии обострений на протяжении последних 2-3-х лет также имеет благоприятное течение на фоне беременности. Несмотря на это, такие больные должны подвергаться тщательному контролю со стороны фтизиатра и получать противорецидивную терапию в последние 2 месяца беременности и в период лактации.

Совсем другая картина наблюдается при остром и подостром течении диссеминированного туберкулеза легких. Такие формы заболевания особенно тяжело протекают после абортов. Поэтому признается, что пациенткам с милиарным туберкулезом показано пролонгирование беременности на фоне активного антибактериального лечения. При данной ситуации сохранение беременности

вотуберкулезные препараты (исключая ПАСК) противопоказаны беременным. К ним относятся: канамицин, амикацин, капреомицин, этионамид и протионамид, циклосерин, тиосемикарбазон, фторхинолоны, кларитромицин, азитромицин. Нежелательно использование этих препаратов в первом триместре беременности.

В процессе этиотропного лечения беременных с туберкулезом придерживаются общепринятых принципов химиотерапии схем ВОЗ. С учетом противопоказаний для отдельных препаратов эти схемы могут быть представлены следующим образом. Пациенткам

I категории (впервые диагностированный туберкулез легких с бактериальным выделением, а также тяжелые распространенные формы легочного или внелегочного туберкулеза без бактериовыделения) на первом (интенсивном) этапе в течение 2-3-х месяцев назначают изониазид, рифампицин, этамбутол и пиразинамид ежедневно; на втором этапе (4-5 месяцев) — изониазид, рифампицин трижды в неделю или каждый день. Больным II категории (рецидив туберкулеза или неэффективное лечение впервые выявленного туберкулеза) на первом этапе (3 месяца) назначают изониазид, рифампицин, этамбутол и пиразинамид ежедневно, на втором (3-5 месяцев) — изониазид, рифампицин, этамбутол ежедневно или трижды в неделю. При ограниченных процессах с небольшими областями распада у беременных, относящихся к I и

II категориям (особенно в первой половине беременности), можно проводить вышеуказанную химиотерапию без назначения пиразинамида. Пациенткам III категории (впервые диагностированный туберкулез без бактериовыделения) на первом этапе (2 месяца) назначают изониазид, рифампицин и этамбутол, на втором (4 месяца) — изониазид с рифампицином ежедневно или трижды в неделю. К IV категории относят пациенток с хроническими формами туберкулеза, при которых обычно имеется резистентность МБТ к одному или нескольким туберкулостатикам первого ряда. Таким больным приходится назначать резервные препараты, которые являются более токсическими и нежелательными для лечения беременных. Поэтому необходимо решить вопрос о целесообразности сохранения беременности. Во время беременности и в послеродовом периоде возможна повышенная угроза побочных действий некоторых туберкулостатиков, поэтому химиотерапию необходимо проводить под тщательным контролем, систематически исследуя функцию печени на фоне приема витаминов и гепатопротекторов.

В случае неэффективности консервативного лечения или непереносимости туберкулостатиков возможно наложение лечебного пневмоторакса или оперативное вмешательство (удаление пора-

линовал анергия возможна лишь в случае уменьшения Т-лимфоцитов (CD4) ниже 500 мкл^{-1} ; у беременных анергия наступает реже, чем вне беременности.

Изменения гемограммы у беременных с туберкулезом наслаиваются на отклонения, характерные для гестации (анемия, ускорение СОЭ, небольшой лейкоцитоз), поэтому их оценка иногда затруднена. Однако увеличение процента палочкоядерных нейтрофилов, появление их юных форм, эозинопения и моноцитоз более свойственны туберкулезу, чем физиологическому течению беременности. Часто развивается гипопроотеинемия, усиливающаяся на фоне преэклампсии.

Лечение и профилактика

Химиотерапия изменила прогноз для больных туберкулезом, в том числе и беременных женщин. Соблюдение соответствующего режима, полноценного сбалансированного питания с достаточным количеством белков, витаминов, микроэлементов, создание психологического комфорта на фоне адекватной химиотерапии являются предпосылкой для выздоровления женщины и завершения беременности физиологическими родами.

Сложной остается проблема генерализованного туберкулеза с полиорганным поражением, туберкулезного менингита, хотя и при таких случаях можно достичь положительных результатов. Непростой является также проблема лечения беременных с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, потому что такое сочетание приводит к большей угрозе для жизни матери и новорожденного, часто сопровождается химиорезистентностью МВТ.

Врачей всегда тревожила проблема возможности токсического (особенно тератогенного) воздействия на плод противотуберкулезных препаратов, используемых для лечения беременной женщины. Наиболее безопасными для лечения туберкулеза во время беременности признаны *изониазид* (обязательно с витамином В₆), *рифампицин* и *этамбутол*. В других странах к таким препаратам также отнесен *пиразинамид*. В рекомендациях Британского Торакального Союза указано, что ни один препарат первого ряда не имеет тератогенного действия, но необходимо избегать применения стрептомицина из-за его ототоксичности. Указанные препараты очень эффективны для лечения больных, у которых сохранена чувствительность к ним МВТ.

Пациенткам с химиорезистентным туберкулезом желательно предохраняться от беременности, потому что все резервные проти-

женной доли легкого) до 6 месяцев беременности. Залогом успешного лечения туберкулеза у беременных и рождения здорового ребенка является своевременное выявление заболевания.

Адекватную тактику ведения родов выбирают с учетом общего состояния женщины, плода и акушерской ситуации.

В случае подозрения на врожденный туберкулез или при установлении такого диагноза новорожденному сразу назначают противотуберкулезные препараты (оптимально — рифампицин, изониазид, пипразинамид). Новорожденным противопоказаны ами-ногликозиды, этамбутол, этинамид, протионамид, офлоксацин.

Важным является вопрос грудного вскармливания детей матерями с туберкулезом. Хотя проникновение МВТ в грудное молоко является возможным, однако заражение ребенка таким путем встречается очень редко. Инфицирование происходит обычно аэрогенным путем, поэтому необходима немедленная изоляция новорожденного от больной матери. Грудное вскармливание позволено матерям с неактивным туберкулезом и с утихшими процессами, когда в легких нет полостей распада, а бактериальность длится не менее года и подтверждена несколькими отрицательными результатами посева мокроты на МВТ. Кормящей матери продолжают химиотерапию. Противопоказаны таким женщинам лишь фторхи-нолоны и циклосерин, но данные препараты назначают лишь при мультирезистентном туберкулезе, когда грудное вскармливание ребенка запрещено.

Тактика кормления здорового ребенка, рожденного матерью с туберкулезом, предусматривает три варианта:

— если новорожденный сразу (после первичной обработки) изолирован от матери, ему делают прививку вакциной БЦЖ, а мать продолжают лечить в специализированном стационаре; возвращение ребенка матери возможно не ранее, чем через 6-8 недель (по данным некоторых исследователей — после появления у ребенка положительной послевакцинной реакции на туберкулин);

— новорожденному, у которого был контакт с больной матерью, назначают химиопрофилактику изониазидом, после ее завершения делают пробу Манту и в случае отрицательного результата прививают вакциной БЦЖ;

— в некоторых странах таким детям назначают химиопрофилактику изониазидом и одновременно прививают вакциной БЦЖ, резистентной к изониазиду.

Выводы

1. В последнее время наблюдается значительное увеличение случаев микотических инфекций, что связывают с использованием активных антибактериальных препаратов, частым применением глюкокортикостероидов.

2. Случаи глубоких микозов в акушерстве довольно редки, они могут стать причиной как материнской, так и перинатальной смертности. При беременности наиболее часто возможны проявления трех видов глубоких микозов: криптококкоз, бластомикоз, кокцидиоидоз.

3. Заражение может происходить несколькими путями: от больного человека; от больного животного; через предметы обихода (головные уборы, расчески, постельное белье, полотенца и др.).

4. Криптококкоз — это диссеминированная глубокая грибковая инфекция, возбудитель которой содержится в помете птицы, относится к оппортунистическим инфекциям, развивающимся на фоне иммунной недостаточности у больных, длительно подвергающихся лечению глюкокортикостероидами, цитостатиками и антибиотиками. Редко наблюдается у беременных.

5. Североамериканский бластомикоз — это глубокий микоз, развитие которого возможно при беременности. При распространенном бластомикозе во всех случаях отмечается трансплацентарное заражение плода с последующей антенатальной или ранней неонатальной его гибелью.

6. Кокцидиоидоз — глубокий микоз, протекающий с первичным поражением легких, возможно его развитие у женщин во время беременности. Нет сведений о внутриутробном инфицировании плода кокцидиоидозом, однако в ранний неонатальный период новорожденные инфицируются через дыхательный тракт.

7. Туберкулез — инфекционное заболевание человека, вызываемое несколькими разновидностями туберкулезной микобактерии. Беременность и послеродовой период отрицательно влияют на течение туберкулеза. Внутриутробное заражение плода происходит редко. Наблюдается выраженная зависимость между формой туберкулеза и особенностями течения беременности и родов.

----- Глава 8 -----
ЛИТЕРАТУРА

Новиков А.И., Логинова ЭА. Болезни кожи инфекционного и паразитарного происхождения: Руководство для врачей. — Н. Новгород: Медицинская книга, 2001. — 283 с.

Пирля І.Л., Гончарук С.Н. Особливості перебігу вагітності та пологів у жінок з туберкульозом // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 1998. — №4. — С 117-119.

Родионов А.Н. Грибковые заболевания кожи: Руководство для врачей. — СПб.: Питер, 2000. — 420 с.

Савула М.М. Туберкульоз і вагітність // Мистецтво та лікування. — 2004. — №4. — С 54-57.

Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Факторы резистентности и иммунитет при глубоких микозах // Иммунология, аллергология, инфектология. — 2004. — № 1. — С. 15-20.

Томилов А.Ф., Гагарина Л.Н., Салтыкова ТА. О генерализованном криптококкозе // Клиническая медицина. — 1995. — № 1. — С. 57-60.

Infections in pregnancy / Larry C. Gilstrap III, Sebastian Faro. — 2nd ed. — New York-Chichester-Weinheim-Brisbane-Singapore-Toronto: Wiley-Liss, **1990**. — 345 p.

Obstetric and gynecologic infectious disease / Ed. Joseph G. Pastorek II. — New York: Raven Press, 1994. — 798 p.

Williams' Obstetrics. / F. Gary Cunningham, Paul C. MacDonald, Norman F. Gant, Kenneth J. Leveno, Larry C. Gilstrap III, Gary D. V. Hankins, Steven L. Clark. — 20th ed. — Stamford, Connecticut: Appleton&Lange, 1998. — 1448 p.

ГЛАВА 9

АМНИОТИЧЕСКИЕ ВОДЫ. АМНИОТИЧЕСКАЯ ОБОЛОЧКА И ИНФЕКЦИИ

*О.Л. Антонова, И.Л. Говоруха, А.А. Железная, А. И.
Соловьев, Н.И. Шпатусько*

Амниотическая жидкость (АЖ) является частью защитной системы, предохраняющей плод от механических, химических и инфекционных воздействий. Это сложная биологическая среда, которая изменяется в течение всей беременности в зависимости от ее срока, внешних условий, состояния плода и организма матери. В образовании АЖ участвуют плодные оболочки, плодная поверхность плаценты и эпителий пуповины. Активное участие в продукции и утилизации АЖ принимает плод — в частности, его почки и легкие. Ежедневно плод продуцирует 600-800 мл мочи и 300-400 мл альвеолярного секрета. Установлено, что образование и элиминация АЖ происходит за 3 часа, а обмен всех растворимых веществ — за 5 суток.

Удаление жидкости в I половине беременности осуществляется за счет всасывания их поверхностью плода, а с появлением глотательных движений происходит заглатывание АЖ в количестве от 300 до 500 мл в сутки с последующим поступлением в пищеварительный тракт. Изменение состояния плода и функционирования плацентарной системы вследствие внутриутробного инфицирования или гипоксии плода отражается на составе и свойствах АЖ.

Околоплодные воды состоят на 98-99% из воды и 1—2% их приходится на твердый остаток. В норме удельный вес амниотической жидкости колеблется от 1002 до 1028, рН 7,43. В начале беременности воды бесцветные и прозрачные, к концу ее становятся мутными из-за примеси пушковых волосков, смазки и эпителия. При гипоксии плода АЖ приобретает зеленую окраску, а при внутриутробной гибели плода она становится непрозрачной и имеет коричневый оттенок. Наличие в водах стрепто- и стафилококкового антитоксина позволяет считать их стерильными.

АЖ обладает бактерицидными свойствами в отношении многих микробов и выполняет иммунную функцию. Она препятствует сращению кожи плода с амнионом, защищает его от механических повреждений и действия гравитационного поля, является питательной средой для плода. Кроме того, околоплодные воды регулируют родовую деятельность, способствуя раскрытию шейки матки, а находящиеся в них вещества влияют на активность гладкой мускулатуры матки. Слишком малое количество вод — маловодие — препятствует нормальному развитию плода. У последнего могут развиваться различные уродства (кривошея, косоплоскость и др.). Многоводие способствует неправильному положению плода в матке, нарушает ритм его сердечных сокращений. В родах многоводие может стать причиной слабости родовой деятельности, способствует выпадению пуповины и мелких частей плода.

АЖ — сложная коллоидная среда, важнейшей составной частью которой являются белки, количество их возрастает с увеличением срока беременности. Белки выполняют осмотическую, транспортную, иммунологическую функции. В амниотической жидкости представлены белки материнского, плодового и плацентарного происхождения. В I триместре физиологической беременности в составе амниотической жидкости обнаруживают альбумин, α_1 -антитрипсин, орозомукоид, церулоплазмин, трансферрин, IgA, IgG. Во II триместре гестации концентрация белков возрастает, а в III триместре — снижается, но антигенный спектр соответствует таковому во II триместре. Это связано с биосинтезом белков в организме плода, трансплацентарным их переносом, существованием плацентарного барьера, селективно пропускающего белки с М 200 000 Дальтон. Высокая концентрация α -фетопротеина в АЖ (по сравнению с количеством α -фетопротеина в сыворотке крови матери) вызвана интенсивным биосинтезом его в организме плода и минимальным осмотическим градиентом в системе мать-плацента-плод-амниотическая жидкость.

В АЖ содержатся и свободные аминокислоты. Определение их концентрации представляет диагностическую ценность для выявления наследственной предрасположенности к врожденным болезням обмена.

Другой важной составляющей АЖ является глюкоза, количество которой уменьшается к концу беременности, вместе с тем происходит увеличение в них продуктов обмена веществ: масляной и пировиноградной кислот.

Жиры и липиды АЖ представлены жирными кислотами и холестерином. Вещества липидной природы также оказывают влияние на сократительную деятельность матки.

Околоплодные воды содержат ряд ферментов: пепсин, щелочную фосфатазу, гиалуронидазу. Активность щелочной фосфатазы в околоплодных водах значительно выше, чем в сыворотке крови матери. При осложнении беременности преэклампсией ее содержание увеличивается. Установлено, что гиалуронидаза оказывает влияние на отделение плаценты. Инсулин присутствует в околоплодных водах, начиная с 16-й недели беременности и только при наличии живого плода, из крови матери он не поступает, т. к. имеет высокую молекулярную массу.

В АЖ водах содержатся ионы Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , P^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} . Ионы Ca^{2+} и Na^+ присутствуют в одинаковых количествах как в крови матери, так и в околоплодных водах. К концу беременности содержание Na^+ уменьшается. Концентрация Fe^{2+} в околоплодных водах ниже, чем в крови матери и плода. С увеличением срока беременности уровень Fe^{2+} в АЖ снижается, т. к. с 8-й недели гестации идет отложение его в печени плода, а основное его количество накапливается в последние 3 месяца. Поэтому недоношенные дети, имея низкое содержание Fe^{2+} в крови, на первом году часто страдают гипохромной анемией. В амниотической жидкости присутствуют витамины С, А, группы В. Околоплодные воды обладают высокой гормональной активностью. Так, максимальный уровень хорионического гонадотропина обнаруживается в 10-12 недель беременности, после чего его количество убывает. Наибольшее содержание прогестерона отмечается к 13-й неделе, затем его уровень снижается. В АЖ определяются и другие стероидные гормоны, количество которых зависит от пола плода. Концентрация эстрогенов возрастает к концу беременности, их метаболизм нарушается при изоиммунизации по резус-конфликту. К концу беременности появляется отсутствовавший в ранние сроки окситоцин, который способен стимулировать сократительную деятельность матки. Состав АЖ по триместрам отражен в таблице 9.1.

Таблица 9.1. Состав амниотической жидкости

Показатель	Триместры беременности		
	I	II	III
Осмолярность ммоль/кг	281	272	254
Na ммоль/л	136	134	125
Cl ⁻ , ммоль/л	109	107	104
K ⁺ , ммоль/л	3,9	4,0	4,3
Mg ²⁺ , ммоль/л	0,7	0,6	0,55
Ca ²⁺ , ммоль/л	1,67	1,9	1,9
Мочевина, ммоль/л	3,8	4,0	6,3
Глюкоза, ммоль/л	2,67	2,0	1,5
Креатинин, ммоль/л	70	70	192
Липиды, ммоль/л	90	121	138
Общий белок, г/л	5,0	8,0	3,0
Альбумины, г/л	3,0	5,0	2,0
pO ₂ , мм рт. ст.	8,4	11,6	60,8
HCO ₃ , ммоль/л	16,7	16,5	13,5

Как видно из таблицы, имеется тенденция к повышению концентрации мочевины и креатинина с увеличением срока беременности. Это объясняется тем, что в начале беременности АЖ является диализатом плазмы крови плода, а к концу ее (III триместр) — первичной мочой плода.

Содержание антимикробных факторов представлено лизоцимом, антителами к вирусам полиомиелита, гриппа и парагриппа, иммуноглобулинами классов А, G, а также стрепто- и стафилококковыми антитоксинами. В результате исследований установлено снижение содержания антимикробных факторов у рожениц с высоким риском развития инфекции.

Исследование АЖ представляет огромную диагностическую ценность. Его проводят с целью

- контроля за состоянием плода;
- определения его зрелости;
- при изоантигенной несовместимости крови плода и матери;
- сахарном диабете;
- выраженной гипотрофии плода в сроке 34-36 недель беременности;
- при перенашивании более 2-х недель;
- у женщин с отягощенным акушерским анамнезом;
- для диагностики наследственных заболеваний и фетопатий.

Околоплодные воды могут быть получены при трансабдоминальном амниоцентезе, начиная с 12-13-й недели беременности.

Противопоказания к трансабдоминальному амниоцентезу:

- спайки кишечника с передней брюшной стенкой;
- наличие очагов инфекции на коже живота;
- прикрепление плаценты по передней стенке матки;
- неустойчивое положение плода;
- наличие признаков преждевременных родов;
- врожденные аномалии матки и наличие фиброматозных узлов.

Показания к амниоцентезу — наличие сенсибилизации при настоящей беременности, мертворождение и гемолитическая болезнь новорожденного при предшествующих беременностях.

При резус-конфликте (гемолизе крови плода) в АЖ выделяются билирубин и другие продукты распада гемоглобина. Это приводит к повышению оптической плотности исследуемых вод. В норме их оптическая плотность к концу беременности равна оптической плотности дистиллированной воды.

С целью оценки состояния плода изучают кислотно-щелочное состояние АЖ. Во время физиологической беременности в околоплодных водах отмечается метаболический ацидоз, нарастающий с увеличением ее срока. При преэклампсии, перенашивании беременности, резус-конфликтной беременности, сахарном диабете, внутриутробной гипоксии плода отмечается выраженный метаболический ацидоз ($\text{pH} < 7,4$).

Другим диагностически ценным представляется метод определения щелочной фосфатазы АЖ. По мере прогрессирования физиологической беременности ее активность возрастает. Выраженный подъем отмечается при трофобластической болезни, переносимой беременности, причем активность ее нарастает параллельно выраженности степени преэклампсии и длительности перенашивания.

Для определения зрелости плода в АЖ исследуют: креатинин, лицетин, сфингомиелин, билирубин; изучают клеточный состав околоплодных вод. Так, концентрация креатинина прогрессивно возрастает с увеличением срока беременности, что связано с функцией почек плода и выделением мочи, богатой креатинином, или с уменьшением количества жидкости и увеличением мышечной массы плода к концу беременности.

Другим методом определения зрелости плода является цитологическое исследование АЖ. Поверхностные жиросодержащие клетки сальных желез появляются в препарате с 30-й недели беременности. С увеличением срока их количество увеличивается, достигая 50 единиц и более в препарате к концу беременности.

Показателем зрелости плода является содержание в АЖ двух основных фракций фосфолипидов: лецитина и сфингомиелина, которые отражают в большей степени зрелость легких плода. В ранние сроки беременности содержание сфингомиелина больше, чем лецитина. Примерно с 28-й недели под влиянием метилтрансфера-зы это соотношение меняется в сторону увеличения лецитина, повышение которого способствует образованию сурфактанта. Точнее зрелость легочной ткани определяется соотношением сфингомиелина и лецитина. Если соотношение лецитин/сфингомиелин < 2 — это характеризует незрелость легочной ткани; $>$ или $= 2$ — подтверждает зрелость легочной ткани.

Для пренатальной диагностики аномалий развития плода в АЖ исследуют концентрацию АФП (а-фетопротеина), этот белок вырабатывается в печени плода, а затем вместе с мочой попадает в околоплодные воды. Считается, что при некоторых дефектах нервной системы плода АФП попадает из спинномозговой жидкости в амниотическую в высоких концентрациях.

При беременности, осложненной преэклампсией и сердечно-сосудистой патологией, возрастает содержание молочной кислоты (до 97,2 ммоль/л), а количество пировиноградной кислоты снижается. При нормальном течении беременности отношение лактат/пируват в АЖ составляет 49-52. При беременности, осложненной преэклампсией или в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями, нарушается фетоплацентарное кровообращение, в результате накапливается молочная кислота при одновременном снижении пировиноградной и отношение лактат/пируват составляет 125-140.

При гипоксии плода диагностическим параметром может наблюдаться увеличение в АЖ прямого и непрямого билирубина, креатинина, мочевины, K^+ , а также уменьшение количеств глюкозы и Na^+ .

Таким образом, показатели веществ, содержащихся в амниотической жидкости, являются ценными для диагностики патологических состояний плода.

Выводы

1. Амниотическая жидкость (АЖ) является частью защитной системы, предохраняющей плод от механических, химических и инфекционных воздействий.

2. В образовании АЖ принимают участие плодные оболочки, плодная поверхность плаценты, эпителий пуповины и плод, который продуцирует ежедневно 600-800 мл мочи и 300-400 мл альвеолярного секрета.

3. АЖ — сложная коллоидная среда, важнейшей составной частью которой являются белки, свободные аминокислоты, глюкоза, жирные кислоты, холестерин, ферменты, различные микроэлементы, витамины, гормоны.

4. Для качественного изучения амниотической жидкости проводится амниоцентез, который позволяет оценить внутриутробное состояние плода и определить тактику ведения беременности.

Особенности внутриутробного инфицирования и механизмы защиты

Внутриутробное инфицирование многие исследователи связывают с инвазией бактерий, вирусов в амниотическую жидкость. Хориоамнионит клинически диагностируют при повышении температуры тела до 38 С и выше с вовлечением в воспалительный процесс матки. Гистологически хориоамнионит представляет собой воспалительные изменения плодных оболочек и плацентарной ткани. Колонизация бактериями амниотической жидкости на уровне > 100 КОБ клеток в 1 мл и отсутствие клинических признаков хориоамнионита расценивают как «недиагностический» хориоамнионит (в норме амниотическая жидкость стерильная). Интраамниальная инфекция устанавливается при наличии микроорганизмов в амниотической жидкости, исследованной при амниоцентезе, в сочетании с клиническими признаками инфицирования (лихорадка, тонуса матки, обильных воспалительных влагалищных выделений) или без них.

Микроорганизмы могут проникать в амниотическую жидкость и к плоду следующими путями:

- 1) восходящим из шейки матки и влагалища;
- 2) гематогенным, трансплацентарным;
- 3) миграцией из фаллопиевых труб;
- 4) при инвазивных манипуляциях, таких как амниоцентез, забор ткани плаценты и т. д.

Наиболее частый путь — восходящее проникновение микроорганизмов из шейки матки и влагалища. Инфекция «оседает» на внутренней поверхности матки, децидуальной ткани, в результате чего развиваются децидуит, хориоамниот и хориоваскулит. Микроорганизмы могут мигрировать в амнион, что ведет к развитию клинических или субклинических признаков интраамниальной инфекции. Как следствие восходящей инфекции происходит разрыв плодных оболочек. Как только амниотическая жидкость колонизируется микроорганизмами, инфицируется плод, у которого развивается внутриутробная инфекция. Аспирация инфицированной амниотической жидкости плодом способствует развитию у него плодовой, а впоследствии и/или неонатальной пневмонии. При прямом контакте плода с инфицированной амниотической жидкостью развиваются конъюнктивит, отит, омфалит, а в тяжелых случаях — бактериемия и сепсис.

Первым звеном в системе защиты считаются лактобациллы влагалища, создающие губительную кислую среду для патогенных микроорганизмов.

В амниотической жидкости антимикробные защитные механизмы поддерживают: цинк-гексатинид — пероксидаза; лизоцим — трансферрин; Р-лизин — спермин, иммуноглобулины.

Активность антимикробных компонентов амниотической жидкости зависит:

- 1) от разведения ее (их количество ↓ при многоводии);
- 2) от гестационного возраста — ↓ к сроку родов в норме;
- 3) от питания беременной, физических нагрузок.

Так, исследование амниотической жидкости беременных в Южной Африке показало снижение активности антимикробных компонентов вдвое по сравнению с белыми женщинами в Европе, что может быть связано с плохим питанием, тяжелым физическим трудом африканок.

Из амниотической жидкости выделены многочисленные антибактериальные факторы.

Серия экспериментов показала, что фосфат-сенситивный ингибитор действует на рост грамотрицательных бактерий. Эта поликомпонентная система включает гексапептид с атомами цинка, число которых не определено. Неорганический Zn подавляет мик-

робную активность. Бактерицидное соотношение фосфат/цинк = 100/1. Сочетание фосфат/цинк 100-200/1 является бактериостатическим, при большем разведении ($> 200/1$) бактерии выживают в амниотической жидкости.

Лизоцим — низкомолекулярный катионный протеин, антибактериальная защита которого связана со способностью разрывать рН-гликозидные связи мембран бактерий и первично подавлять грамположительные бактерии. Лизоцим действует на систему комплемента антител и вместе с аскорбатом и пероксидом водорода разрушает грамотрицательные бактерии. Уровень лизоцима в течении беременности постепенно нарастает, максимальное его количество определяется в родах, а затем уровень его падает. Количество лизоцима в плазме пуповинной крови и амниотической жидкости намного выше, чем в крови матери, поэтому лизоцим называют еще фактором «самозащиты» плода. Установлено, что уровень лизоцима может снижаться при определенных условиях (например, в меконияльных околоплодных водах).

в-лизин — второй амниотический катионный пептид, обладающий антибактериальным действием, который подавляет грамотрицательные бактерии вместе с лизоцимом и системой комплемента антител, р-лизин воздействует на цитоплазматические мембраны, тогда как лизоцим разрушает внутреннюю пептидогликановую оболочку клеточной стенки. Р-лизин обнаруживается в амниотической жидкости с 14-й недели беременности, его количество нарастает постепенно и достигает к 40-й неделе максимальной концентрации. Установлено, что уровень в-лизина выше в амниотической жидкости, чем в плазме крови пуповины плода и матери.

К другим факторам антимикробной защиты АЖ относятся фагоциты, лейкоциты, гистон, в результате действия которых бактериальная клетка теряет жизнеспособность, активизируется фагоцитоз.

Миелопероксидаза участвует в процессе фагоцитоза и обладает низкой активностью в начале беременности, а к 40-й неделе уровень ее достигает максимума, а затем постепенно снижается. Этот фермент вырабатывают слюнные железы плода.

Трансферин проявляет антибактериальную активность путем связывания хелата железа, необходимого для роста бактерий.

Спермин ингибирует рост многих грамположительных бактерий. Однако концентрация его в амниотической жидкости недостаточна для бактерицидного эффекта, и он, в основном, обладает фунгицидным действием.

Важная часть клеточной защиты АЖ — гуморальный иммунитет.

Из 5 классов иммуноглобулинов только 3: IgG, А, М обеспечивают антимикробный иммунитет. IgG, А определяют в амниотической жидкости. Количество их в амниотической жидкости составляет приблизительно 1% от уровня в плазме матери. Им присуща антибактериальная, антигрибковая и антивирусная активность.

IgA в большинстве случаев определяется в слизистых. В амниотическую жидкость эти иммуноглобулины попадают из слезных, слюнных желез, мочи плода. IgG попадает в амниотическую жидкость из плазмы матери путем транспорта через плаценту.

Микробиологический состав амниотической жидкости

В последнее десятилетие из амниотической жидкости выделяют многие микроорганизмы, вызывающие интраамниальное инфицирование. При этом обнаруживаются ассоциации, представленные аэробами, анаэробами, представителями рода *Mycoplasma*, *Candida*, группой стрептококков В — в 25%, *Gardnerella vaginalis* в — 23%, *E. coli* — в 14%, реже — представители семейств *Clostridium*, *Proteus*, *Haemophilus influenza*.

Из анаэробов в 33% случаев обнаруживаются *Bacteroides*, *Fusobacterium* — в 18%, *Peptostreptococcus* — в 9% случаев.

Генитальные микоплазмы также могут быть причиной интраамниального инфицирования. По литературным данным, у 35% пациентов с клинически выраженным хориоамнионитом определяется *Mycoplasma hominis*, по сравнению с 8% в контрольной группе. Часто обнаруживаются ассоциации из нескольких микроорганизмов.

Специфическая интраамниальная бактериальная инфекция считается важным фактором в исходе беременности и не зависит от пути проникновения: восходящим путем из шейки и влагалища, при разрыве плодовых оболочек, гематогенным путем через плаценту или при случайном внесении инфекции во время амниоцентеза. Инфекция несет катастрофические последствия как для плода, так и для матери. В норме околоплодные воды стерильны. Колонизация условно-патогенной флорой АЖ ведет к возможному развитию инфекции при нарушении механизмов противомикробной защиты. В таблице 9.2 представлен бактериальный спектр микроорганизмов, выявляемых при интраамниальных инфекциях.

Таблица 9.2. Видовой состав микрофлоры,
выделяемой при интраамниальных инфекциях

	Грамположительные микроорганизмы	Грамотрицательные микроорганизмы
Кокки	<i>Streptococcus</i> Streptococcus A Streptococcus B Streptococcus viridans (a-haemolyticus) Streptococcus D (Enterococcus) Streptococcus pneumoniae (Diplococcus) <i>Staphylococcus</i> St. aureus St. epidermidis	Gardnerella vaginales Neisseria gonorrhoeae
Палочки	Listeria monocitogenes Lactobacillus species	Enterobacteriaceae Escherichia coli Klebsiella pneumoniae Enterobacter aerogenes Proteus mirabilis Salmonella typhi Campylobacter species Haemophilus influenzae

Грамположительные микроорганизмы

Кокки

Стрептококки имеют шаровидную форму, располагаются группами в виде цепочки. Первоначально они классифицировались по болезням, источниками которых являются (например, *Streptococcus scarlatinae*). Свое название эти микроорганизмы получили от гемолитической реакции, которую дают при росте на кровяном агаре — *Streptococcus haemolyticus*. В 1930 году Lancefield разделил стрептококки по группам в зависимости от наличия групп специфичного полисахарида (карбонгидрата) в клеточной стенке стрептококка. Эти специфичные антигены могут быть идентифицированы реакцией преципитации и распределяются по группам А, В, С и т. д. Распределение по группам важно как кли-

нически, так и биологически. Например, стрептококки группы А преимущественно патогенны для человека, В — вызывают маститы у коров. У пациенток с интранатальной инфекцией эти микроорганизмы высеваются в 30-40% случаев.

Стрептококки группы А (*S. pyogenes*). Эти микроорганизмы растут и культивируются на сахарном, кровяном, сывороточном агаре при $t\ 37\ ^\circ\text{C}$ и pH 7,0-7,5. Специфические полисахариды и протеин клеточной стенки определяют иммунологическую специфичность и по этим признакам распределяются в специфические серотипы. Примерно 98% стрептококков группы А при росте на кровяном агаре продуцируют Р-гемолизин. Другим фактором, идентифицирующим стрептококки группы А, является чувствительность к бацитроцину (95%). Стрептококки группы А, особенно *Streptococcus pyogenes*, — наиболее важный возбудитель заболеваний для человека. За вирулентность стрептококков группы А отвечает тип-специфичный белок М, который первично блокируется при фагоцитозе.

Инфекции, обусловленные стрептококками группы А, обладают широким спектром клинических проявлений — начиная с безвредного носительства возбудителя (которое, правда, чревато заражением окружающих) до неинвазивных инфекций и заканчивая тяжелыми инвазивными инфекциями, иногда с летальным исходом.

Некоторые заболевания — в частности, скрытый гнойный фарингит (тонзиллит), скарлатину и рожистое воспаление — можно рассматривать как типичные стрептококковые инфекции. В зависимости от локализации и инвазивности инфекции, вызванные *S. pyogenes*, классифицируют следующим образом:

— *Неинвазивные инфекции слизистых оболочек*: тонзиллит, фарингит, воспаление среднего уха, синусит; особая форма фарингита — скарлатина (помимо ангины, характерна мелкопятнистая экзантема).

— *Неинвазивные инфекции кожи*: пиодермия, рожистое воспаление. В большинстве случаев А-стрептококки поражают верхние дыхательные пути, причем у детей младшего школьного возраста на передний план выступает экссудативный тонзиллит с высокой температурой тела.

— *Инвазивные инфекции*: инфекция родильниц и новорожденных, хирургические раневые инфекции, менингит, пневмония, перитонит, септический артрит, остеомиелит, целлюлит, некроти-зирующий фасциит.

При беременности в результате инфицирования этим микроорганизмом развиваются:

- хориоамнионит;
- эндометрит;
- пуэрперальный сепсис;
- мастит.

Стрептококки группы А не являются нормальной флорой женского полового тракта. Эти микроорганизмы выделяются в 1,9%) из амниотической жидкости у женщин при интраамниальной инфекции и при преждевременном разрыве плодного пузыря. Клиника неонатальной инфекции варьирует от среднего синусита до септицемии.

Возможные причины неонатальной инфекции, обусловленной стрептококками группы А, связаны с вертикальной передачей в ходе родов, при заражении вследствие возможной колонизации ануса, влагалища или шейки матки этим видом стрептококков, в интра- или постнатальном заражении посредством контакта с инфицированными или бессимптомными носителями возбудителя (матерью, персоналом больницы, сопровождающими лицами).

При инфицировании данным видом микроорганизмов возможно развитие синдрома стрептококкового токсического шока (STSS). Для постановки данного диагноза необходимо выделить возбудитель и подтвердить это определенными клиническими признаками.

I. Выделение *Streptococcus pyogenes*.

А. Из обычно стерильных участков забора проб (кровь, ликвор, плевральная или перитонеальная жидкость, операционные раны и т. д.).

В. Из нестерильных участков забора проб (глотка, мокрота, влагалище, повреждения кожи и т. д.).

II. Клиническая картина.

А. Гипотензия (систолическое давление < 90 мм рт. ст. у взрослых).

В. Наличие двух или более симптомов из следующих:

- почечная недостаточность: креатинин >177 мкмоль/л;
- коагулопатия: тромбоциты (<100 г/л);
- печеночная недостаточность;
- респираторный дистресс-синдром взрослых (ARDS);
- экзантема;
- некроз соединительной ткани.

При наличии симптомов IA и HA + B речь идет о достоверном случае синдрома токсического шока, обусловленного стрептокок-

ками (STSS). Если есть симптомы IB и ПА + В, тогда речь идет о вероятном случае.

Осложнения стрептококковых инфекций. Одним из важнейших отдаленных последствий стрептококкового фарингита, который развивается после нелеченного заболевания, является синдром, обозначаемый как острая ревматическая лихорадка. Помимо болезненного воспалительного отека больших и средних суставов наблюдается кардит с локализацией, в первую очередь в области эндокарда и клапанов сердца. Реже появляются нарушения со стороны ЦНС (например, малая хорея),

Материал для исследования берут посредством мазка с помощью тампона. Применение соответствующей транспортной среды (например, Port-A-Cul, BD) повышает эффективность анализа, если проходит более 2 часов до обработки в лаборатории. Культивирование на кровяном агаре должно происходить как аэробно, так и анаэробно.

Помимо собственно диагноза гемолизирующих стрептококков необходимо проводить серологическое исследование, которое заключается в выявлении антител к *S. pyogenes*. Эти исследования нужны при подозрении на острую ревматическую лихорадку, малую хорею и острый гломерулонефрит, так как при этих заболеваниях при появлении клинических симптомов сами стрептококки больше не выявляются, однако по титру антител можно сделать заключение об их стрептококковой этиологии. Количественное выявление антистрептолизина-0 и антидезоксирибонуклеазы В считается благоприятным сочетанием (благодаря ему частота выявления повышается с 80 до 95%).

Если стрептококки группы А выявляются в первый раз, то даже без клинической симптоматики, особенно в акушерстве, требуется пенициллинотерапия не менее чем 10 дней.

Терапия бывает неэффективной вследствие инактивирования этих микроорганизмов Р-лактамазами или вследствие толерантности стрептококков, тогда необходимо продолжить терапию цефалоспоридами и макролидами.

Стрептококки группы В — *S. agalactiae*. До начала 60-х годов XX века стрептококки группы В рассматривались в медицине как безвредные для человека сапрофиты. Но с тех пор они превратились в очень распространенных возбудителей инфекций новорожденных. Выделяют две различные формы этих инфекций: раннюю форму («раннюю атаку») и заболевание, развивающееся позже («позднюю атаку»), которая начинается приблизительно спустя 1-6 недель после рождения. Более **40% неонатальных инфекций,**

развивающихся в первые 3 дня жизни, обусловлены стрептококками группы В. Чаще они поражают недоношенных детей. Течение инфекций бывает тяжелым, нередко ведет к септическому шоку и может обуславливать поздние неврологические нарушения. В США неонатальная смертность, связанная со стрептококками группы В, превышает 10%.

Спектр клинических симптомов, обусловленных стрептококками группы В, в перинатальном периоде очень широк. Он варьирует от септического выкидыша до транзиторной, асимптоматической колонизации. Частое поражение недоношенных детей связано с хориоамнионитом, вызванным стрептококками группы В при преждевременных родах. Чем незрелее плод, тем чаще стрептококковая инфекция протекает в виде сепсиса. У доношенных новорожденных, напротив, речь идет скорее о пневмонии, которую часто не удастся отличить от синдрома одышки. Нет специфического симптома для инфекции, вызванной стрептококками группы В.

В тяжелых случаях заболевание начинается у ребенка сразу после рождения и быстро прогрессирует. Только у доношенных новорожденных вначале бывает лихорадка. Как и при любом сепсисе, ранними признаками этой инфекции служат дыхательные расстройства (апноэ и диспноэ), изменения со стороны кожных покровов (бледность, мраморная кожа), гипотония, а также тахикардия. При дыхательной недостаточности и септическом шоке требуются, как правило, интубация и искусственная вентиляция легких. Коагулопатия потребления с петехиями и кожными кровоизлияниями является поздним симптомом. Летальность при таком течении заболевания бывает очень высокой.

Из-за гематогенного метастазирования, особенно при несвоевременном начале терапии, могут развиваться остеомиелит, септический артрит и менингит.

Поздние формы стрептококковых инфекций («поздняя атака») в возрасте от 1 до 6 недель протекают главным образом в виде менингита.

Стрептококки группы В растут при $t\ 37\ ^\circ\text{C}$ на кровяном агаре и продуцируют серо-белые мукоидные колонии, которые окружены небольшой зоной α -гемолиза, и по размерам немного более тех, которые образованы стрептококками группы А. Если стрептококки группы В растут в анаэробных условиях, то вырабатывается пигмент, окрашивающий среду в оранжево-красный цвет. Многие штаммы этих микроорганизмов нечувствительны к бацитроцину (до 95%).

Все штаммы *S. agalactiae* содержат специфический для группы В полисахаридный антиген. По реакции преципитации все стрептококки группы В подразделяют на три типа: I, II, III. Специфический антиген I типа, в свою очередь, подразделяется на 1а, 1в, 1с. Распространенность всех трех штаммов у взрослых одинаковая. Новорожденные могут инфицироваться при прохождении через родовые пути, при этом чаще всего высеваются стрептококки типа 1в. Иногда переносчиком инфекции является медицинский персонал, причем если заболевание наступает сразу после родов, инфицирование произошло в момент прохождения через родовые пути матери; если заболевание наступает спустя некоторое время, то источник инфекции — медицинский персонал или окружающая среда.

Чаще стрептококки группы В высеваются у молодых, прежде здоровых женщин и становятся причиной интраамниальной инфекции (при разрыве плодного пузыря или без его разрыва), послеродового эндометрита, пиелонефрита, а также причиной инфекционной заболеваемости новорожденных.

Клиническими проявлениями инфекции являются лихорадка, отсутствие аппетита, беспокойство и гиперестезии. Впоследствии наблюдается картина менингита с напряженным родничком, лихорадкой, летаргией (вплоть до комы) и приступами тонико-клонических судорог. Течение заболевания бывает не таким молниеносным, как при раннем сепсисе. Летальность из-за воспалительного отека головного мозга высока: она составляет по меньшей мере 25%.

После периода новорожденности стрептококки группы В также играют определенную роль в заболеваемости детей. Они вызывают эндокардит, перикардит, остеомиелит, артрит, пневмонию, воспаление среднего уха, перитонит и инфекции мочевыводящих путей. Флегмона также бывает обусловлена стрептококками этой группы. Профилактическое применение антибиотиков значительно снижает случаи смерти и заболеваемости новорожденных, вызванных этими микроорганизмами.

Чувствительность стрептококков группы В к антибиотикам (в частности, к пенициллину) ниже, чем чувствительность стрептококков группы А. Для клинического применения используют большинство флактамных антибиотиков (амоксиклав, аугментин, флемоклав), а также эритромицин или ванкомицин в достаточных дозах. К аминогликозидам стрептококки группы В резистентны. Несмотря на это при определенных условиях наблюдается синергизм — например, между амоксициллином и гентамицином.

Альфа-гемолитические стрептококки, α -гемолитические стрептококки (*Streptococcus viridans*) гетерогенная группа неклассифи-

цированных микроорганизмов, которые образуют колонии, окруженные зоной гемолиза с негемолизированными эритроцитами во внутренней зоне и полным гемолизом во внешней зоне. Этот α -гемолиз (позеленение) кровяного агар традиционно описывали как формацию распада продуктов гемоглобина. Название *Viridans* произошло от латинского «*viridis*» — зеленый цвет.

Штаммы группы зеленающего стрептококка различают по фенотипическим реакциям (ферментации сахара, утилизации аргинина и т. д.). Зеленающие стрептококки обладают низкой степенью патогенности по сравнению с пневмококками, которые также относятся к α -гемолитическим. Наиболее значимые патогенные штаммы выделяют из культуры крови, они определяются при инфекционном эндокардите.

Эти микроорганизмы выделяют из гениталий у 50% асимптомных женщин и в 15% случаев могут быть причиной интраамниальной инфекции. Казуистически эти штаммы обнаруживают при неонатальном сепсисе, менингите, эндометрите и хориоамнионите.

Большинство штаммов группы α -гемолитических стрептококков чувствительны к пенициллину, однако некоторые из них резистентны к нему так же, как и группа D энтерококков. Поэтому целесообразно комбинировать антибиотики (пенициллин или ампициллин + аминогликозиды).

Стрептококки группы D. Группа микроорганизмов, которые могут вызывать воспалительные реакции в организме человека. Это α -, β - или негемолитические штаммы, которые подразделяются на 2 подгруппы: энтерококки и не энтерококки. Энтерококки включают *Enterococcus faecalis* — наиболее часто встречающийся патоген. *E. faecalis* является исключительным факультативным аэробом. Он растет в среде с содержанием 0,05% содового азиды, относительно устойчив к нагреванию, размножается в среде, содержащей 6,5% раствора хлорида натрия, что часто используется в лабораториях, чтобы отделить его от других стрептококков.

Эти микроорганизмы хорошо известны как этиологические агенты эндокардитов и инфекций мочевыводящих путей. Степень их вирулентности в отношении генитального тракта — предмет для дискуссий ученых. Стрептококки группы D относительно часто выделяются из культуры крови акушерских и гинекологических пациентов. В 4-20% случаев обнаруживаются при интраамниальной инфекции и становятся причиной неонатального сепсиса.

Стрептококки группы D чувствительны к пенициллину или ампициллину в сочетании с аминогликозидами. Они не чувствительны к цефалоспорином ни отдельно, ни в сочетании с аминогликозидами.

Пневмококки

Streptococcus pneumoniae, *Diplococcus pneumoniae* — инкапсулированный, грамположительный ланцето-округлый диплококк. Пневмококки могут располагаться короткой цепочкой или даже отдельно, когда выделяются из гноя, серозной жидкости, тканей человека. Эти микроорганизмы нуждаются в сложной среде роста, их энергетические потребности покрываются за счет молочной кислоты, обеспечиваемой бактериями, которые ее вырабатывают. Хотя пневмококки продуцируют α -гемолизин, он отличен от других α -гемолитических стрептококков по их способности мета-болизировать инсулин. Мясной бульон, содержащий 10% или обогащенный кровью с pH 7,4-7,8, — наиболее применяемая среда для роста пневмококков.

Определено более 80 серологических типов пневмококков. Они иммунологически разделены антигенными характеристиками полисахаридов их капсул. Эти капсулярные антигены играют важную роль в патогенности этих микроорганизмов. У пневмококков III типа высока частота смертельных исходов у человека.

Первичная пневмококковая инфекция в виде пневмонии, синусита, отита среднего уха часто встречается как у детей, так и у взрослых. Возможно развитие септицемии, эмпиемии, менингита, эндокардита, абсцесса мозга и перитонита. Dutt и Gibbs в 1983 году описали случаи острой интраамниальной инфекции, причиной которых были *St. pneumoniae*. Пневмококки не часто выделяются из амниотической жидкости, но могут быть фактором серьезных заболеваний новорожденных. Описаны случаи пневмококкового сепсиса новорожденных и синдром поздней атаки, которые вызываются этими микроорганизмами.

Пенициллин — антибиотик выбора при лечении инфекций, вызванных данным микроорганизмом. Хотя устойчивость к нему не велика — 2%, она возможна у пациентов с пневмококковой инфекцией.

Стафилококки

Стафилококки — грамположительные кокки семейства *Micrococcaceae*. Различают 3 вида стафилококков: *St. aureus*, *St. epidermidis* и *St. saprophyticus*.

St. aureus. Наиболее часто встречающиеся из всех неспорообразующих бактерий, которые растут на твердом кровяном агаре характерными клетками — кластерами, с пигментацией колоний

желто-золотистого цвета. Виды пигментации различны и не могут быть использованы для дифференцированной диагностики *St. aureus* от *St. epidermidis* или *St. saprophyticus*. Коагулазоположительные стафилококки классифицированы как *St. aureus*. Стафилококковые инфекции сопровождаются образованием гноя, формированием абсцессов. Воспалиться может любой участок тела, но наиболее часто поражаются поверхностные участки, и при иммунодефицитных состояниях процесс становится генерализованным.

St. aureus ассоциируется с инфекцией в родах, в послеродовом периоде, инфекцией новорожденных. Этот микроорганизм может быть диагностирован при хориоамнионите, тканевой инфекции промежности, абсцессе молочной железы, бактериемии. *St. aureus* выделяется в 13-16% случаев интраамниальной инфекции. Золотисто-стафилококковая бактериемия и сепсис обнаруживаются у детей, рожденных от матерей с подтвержденной стафилококковой интраамниальной инфекцией.

В 7-17% случаев *St. aureus* обнаруживается в вагинальном секрете асимптомных женщин. 5% приходится на долю неонатального сепсиса, причиной которого является *St. aureus*. Культуру *St. aureus* можно выделить из крови новорожденного сразу после родов.

Большинство штаммов *St. aureus* (60-90%) продуцирует плазмидкодированную энзимпенициллиназу, которая образует бета-лактамные цепи пенициллиновых ядер, что ведет к устойчивости к этому препарату. Таким образом, препаратом выбора в отношении к *St. aureus* является пенициллин-устойчивые пенициллины, включая аугментин, зинацеф, диклоксацин, клоксациллин, метициллин, оксациллин. Возможно применение цефалоспоринов.

St. epidermidis. При культивировании на кровяном агаре они образуют белые пигментированные колонии. Эти микроорганизмы коагулазонеактивные, растут в анаэробных условиях, нежароустойчивые.

St. epidermidis в норме обитают на коже и часто обнаруживаются во влагалищных выделениях асимптомных женщин. Этот микроорганизм имеет низкую вирулентность, из амниотической жидкости выделяется лишь в случае интраамниальной инфекции. Казуистически считается патогенным, если его рост в средах продолжается спустя 72 часа после посева или когда высевается из 2-3 мест или из одного места неоднократно.

Инфекции *St. epidermidis* обычно отвечают тем же режимам назначения антибиотиков, что и *St. aureus*. Пенициллин-устойчивые штаммы встречаются довольно редко и могут быть пролечены ванкомицином или гентамицином.

Палочки

Listeria monocytogenes — маленькая, макроаэрофильная грампозитивная неспорообразующая бацилла, которая культивируется при t 20-25 °С, обладает подвижностью, тогда как при t 37 °С этого не наблюдается. Ошибочно эти микроорганизмы могут быть восприняты как грамположительные кокки, поскольку являются короткими, и выглядят как «палисадные разрастания». Хорошо растут на костном телуриде, овечьем кровяном агаре при t 37 °С.

Listeria monocytogenes — каталазпозитивны, что является их отличительным диагностическим признаком от α -стрептококков.

Листериоз у матерей вызывает аборт, внутриутробное поражение плода, неиммунную водянку плода, преждевременные роды, преждевременное отхождение околоплодных вод, врожденный сепсис. Многочисленные исследования показывают значимость листериоза в заболеваемости и смертности плода/новорожденного.

Материнский листериоз может протекать бессимптомно или иметь слабо выраженные гриппоподобные симптомы.

Неонатальная инфекция может быть ранней и поздней. Ранняя инфекция развивается в первые 5 дней жизни и трактуется как врожденный сепсис. У этих новорожденных возможны следующие проявления: синдром дыхательных расстройств, гипотермия, пневмония, диффузная сыпь, гнойные конъюнктивиты. Уровень смертности составляет 20-50%. Поздний листериоз может встречаться у здоровых детей, рожденных в срок. Гнойные менингиты развиваются в первые 3 дня после родов. **Listeria monocytogenes** и **E.coli** в 75% случаях — главные причины неонатальных гнойных менингитов. Комбинации аминогликозидов и пенициллина — оптимальны в лечении листериоза.

Lactobacillus species. Лактобациллы — в основном грамположительные, каталазнегативные, неспорообразующие, микроаэрофильные микроорганизмы. Они растут медленно на кровяном агаре, их рост ускоряется в присутствии 5-10% углекислого газа в воздухе.

Лактобациллы — нормальная эндогенная микрофлора женского генитального тракта. Они выявляются в 88% влагалищных культур у 100% асимптомных женщин. Микроорганизмы не вирулентны, хотя отмечены случаи эндокардитов, а также отофаринги-альные инфекции.

Выделяются из амниотической жидкости в 3-30% случаях интраамниальной инфекции.

Если обнаруживаются в биологических материалах, которые в норме стерильны, назначается лечение антибиотиками: пенициллин, ампициллин, цефалоспорины, флемоклав.

Грамотрицательные микроорганизмы

Кокки

Gardnerella vaginalis — ранее известна как *Haemophilus vaginalis*, затем *Corynebacterium vaginalis* были впервые выделены в 1955 году от женщин с неспецифичным вагинитом. Эти микроорганизмы — грамотрицательные коккобациллы, которые выявляются в 40-50% вагинальных культур асимптомных женщин. Гарднереллы, как хорошо известно, являются причиной бактериального вагиноза. Возможны случаи бактериемии у взрослых и новорожденных. Для роста микроорганизма требуется селективная среда — стандартная культуральная кровяная среда, содержащая поли-аминсульфат; ингибируют рост *G. vaginalis*.

G. vaginalis выделена в 2-37% случаев интраамниальной инфекции. Многие исследователи установили взаимосвязь между бактериальным вагинозом и преждевременными родами. Ампициллин снижает риск преждевременных родов у таких пациенток. Патогенетически обосновано назначение метронидазола в первую очередь, и пенициллина — во вторую. Доказана высокая эффективность при использовании аугментина.

Бациллы

Escherichia coli, *Enterobacteria* sp., *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter aerogenes*, *Salmonella typhi* — наиболее часто встречающиеся микроорганизмы этой группы при интраамниальной инфекции. Все они принадлежат к семейству *Enterobacteria* sp. и являются грамотрицательными, неспорообразующими микроорганизмами, которые растут на овечьем кровяном агаре в анаэробных или аэробных условиях.

Escherichia coli. Выделяются в 27% случаях влагалищных культур асимптомных женщин. Эти микроорганизмы вызывают инфекции мочевыделительной системы, послеродовые эндометриты, воспалительные заболевания малого таза, сепсис. В амниотической жидкости при интранатальной инфекции *E. coli* выделяются от 5 до 14% случаев. Они маловирулентны и обнаруживаются в

крови у акушерских и гинекологических пациенток. Описан эндотоксический шок, причиной которого была *E. coli*.

E. coli — наиболее часто встречающиеся микроорганизмы при неонатальной септицемии (0,5-1,5 случаев на 1000 живых новорожденных). Клинические проявления типичны.

E. coli чувствительны к различным антибиотикам, включая поколение цефалоспоринов, аминогликозидов, пенициллинов широкого спектра, исключая ампициллин, амоксициллин, аугментин.

Klebsiella pneumoniae — неподвижные, капсулированные грамотрицательные микроорганизмы, произрастающие большими мукоидными колониями. *Klebsiella pneumoniae* — наиболее частая причина развития нозокомиальной инфекции, инфекции мочевы-водящей системы, особенно у пациенток с иммунодефицитными состояниями. В амниотической жидкости этот микроорганизм обнаруживается в 4-7% случаев.

Klebsiella pneumoniae устойчивы к карбенициллину, ампициллину, амоксициллину. Более 95% штаммов этого возбудителя чувствительны к аминогликозидам, триметоприму, сульфаметоксазолу.

***Enterobacter aerogenes*. В 3% случаев** — причина интраамни-альной инфекции, а в сочетании с *Klebsiella pneumoniae* в 7% случаев обуславливает неонатальный сепсис.

Данный микроорганизм ингибируется аминогликозидами, цефалоспоридами второго и третьего поколения, триметопримом, сульфаметоксазолом, но устойчив к ампициллину, амоксициллину, цефалоспоридам первого поколения.

***Proteus mirabilis*.** Этот микроорганизм выявляется при инфекциях мочевыводящей системы у беременных и небеременных женщин: из амниотической жидкости — в 4% при интраамниальной инфекции, и менее чем в 5% является причиной неонатального сепсиса. *Proteus mirabilis* чувствителен к ампициллину, амоксициллину, цефалоспоридам, аминоглизидам.

Salmonella typhi — подвижная, неспорообразующая бактерия. Обычно распространяется через пищу, воду, при контакте с выделениями дыхательной системы и рвотой. Риск заражения связан с пребыванием на территории с неадекватными санитарно-гигиеническими условиями.

Вертикальный путь передачи казуистичен. У пациенток с *Salmonella typhi* возможны тифоидная лихорадка, головная боль, сухость, непродуктивный кашель, анорексия, спленомегалия, бра-дикардия (редко), лейкопения.

Микроорганизм проявляет чувствительность к ампициллину. В случае устойчивости к нему используют хлорамфеникол, тримето-трим, сульфатаксазол.

Campylobacter species не являются представителями нормальной микрофлоры женского генитального тракта.

Это грамотрицательные, активно подвижные, каталаз- и оксидаз-положительные бактерии. Для выделения этого микроорганизма применяют селективные среды. Эти микроорганизмы известны как патогены энтеритов взрослых и детей, редко выделяются при перинатальных инфекциях, однако многие авторы отметили связь между *Campylobacter* и самоабортами, преждевременными родами, внутриутробным заражением плода, неонатальным менингитом.

Наиболее часто инфекции, вызванные этим патогенным антигеном, встречается у мужчин старшей возрастной группы, женщин репродуктивного возраста и у беременных. У взрослых развивается лихорадка (t 38-40 °C) ремитирующего характера с ночным потоотделением, головной болью. Этот микроорганизм может быть причиной интраамниальной инфекции, сепсиса и лечится аминогликозидами, эритромицином, хлорамфениколом.

Haemophilus influenzae — маленькая грамотрицательная неподвижная инкапсулированная аэробная бацилла. Существует 6 серотипов *H. influenzae*, определяемых по капсулярным карбогидратам. Серотип В — наиболее частая инфекция человека. Воротами инфекции являются органы дыхания.

H. influenzae наиболее часто вызывает менингиты у детей в возрасте младше 4-х лет, является одной из причин интраамниальной инфекции и неонатального сепсиса. Пренатальная инфекция сочетается с повышенным риском амнионита, преждевременным разрывом плодных оболочек, преждевременными родами, вертикальной трансмиссией.

H. influenzae обладает высокой вирулентностью.

Ампициллин + хлорамфеникол — препараты выбора в лечении данного возбудителя.

Кокки

Nisseria gonorrhoeae — грамотрицательный диплококк, который может быть причиной преждевременных родов, преждевременного отхождения околоплодных вод, хориоамнионита, неонатального сепсиса, поражения глаз новорожденных. Пути передачи инфекции — гематогенный и трансцервикальный восходящий.

Грамположительные анаэробы

Кокки и бациллы, среди которых выделяют *Peptococcus* и *Peptostreptococcus*, — это два важных поколения анаэробных грамположительных кокков, вызывающих интраамниальную инфекцию. *Peptococcus* по морфологии напоминают стафилококки, тогда как *Peptostreptococcus* — стрептококки.

Пептококки могут встречаться парами, по одиночке, короткими цепочками. Пептострептококки растут подобно пептококкам, но чаще формируют цепочки.

Пептококки и пептострептококки выделяют из органов желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы, на коже, иногда в ассоциации с другими анаэробами или факультативными бактериями. При воспалительной реакции, вызванной этими микроорганизмами, вырабатывается большое количество аммиака.

Существуют сложности в дифференциальной диагностике пептококков от пептострептококков. Если нет «цепочек» в морфологической культуре клеток, то речь идет о пептококках. Наличие длинных цепочек требует дальнейшего уточнения между пепто-стрептококками и анаэробными дифференцированными стрептококками. При этом используют анализ конечных продуктов метаболизма глюкозы и аминокислот.

Таблица 9.3. Анаэробы

	Грамположительные микроорганизмы	Грамотрицательные микроорганизмы	Spirochete
Кокки	<i>Peptococcus</i> sp. <i>Peptostreptococcus</i> sp.	<i>Veillonella</i> sp.	<i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Treponema pallidum</i>
Бациллы	<i>Propionibacterium</i> acnes <i>Capnocytophaga</i> <i>Clostridium</i> species	<i>Fusobacterium</i> sp. <i>Bacteroides</i> , <i>Prevotella</i> <i>Porphyromonas</i> sp.	

Эти микроорганизмы вызывают интраамниальную инфекцию у женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек и обладают высокой вирулентностью.

Пенициллин — препарат выбора в лечении инфекций, вызванных пептококками и пептострептококками. Среди других средств их активность подавляют клиндамицин и метронидазол.

Бациллы

Propionibacterium acnes (*Corynebacterium acnes*) — грамположительные, факультативно анаэробные кислородобразующие бациллы. Среда обитания этих микроорганизмов — кожа, носоглотка, губы, ЖКТ, урогенитальный тракт. *Propionibacterium acnes* один из микроорганизмов, принимающих участие в формировании акне.

Эти микроорганизмы образуют маленькие колонии роста, розово-белого цвета, расположенные циркулярно, дифференцируют с актиномицетами, сходными по морфологии и среде обитания. *Propionibacterium acnes* выделяются из амниотической жидкости и у неинфицированных пациенток в родах. Berlin и соавторы (1996) выявили, что *P. acnes* способны продуцировать простагландиноподобные вещества, которые усиливают сократительную активность матки.

Этот микроорганизм проявляет чувствительность к пенициллину, тетрациклину, ванкомицину, клиндамицину, цефалексину и устойчив к эритромицину, цефокситину и метронидазолу.

Carnocytophaga — анаэробная фузиформная бацилла, изначально ассоциированная с оральной флорой. Ее название определяет окисьюглеродная зависимость и способность поглощать другие бактерии (citophagia). Первоначальное название микроорганизма — *Bacteroides ochraceus*. Различают три вида этого микроорганизма: *C. ochracea*, *C. sportigena* и *C. gingivalis*.

В литературе описано развитие инфекций дыхательного тракта, раневой поверхности, остеомиелитов, перитонитов, вызванных этими бактериями. Микроорганизмы часто выделяются в ассоциации с аэробами или микроаэробными бактериями у людей с иммунодефицитными состояниями.

Известны работы, доказывающие наличие этих микроорганизмов в амниотической жидкости, желудочном содержимом новорожденных. Частота выделения этого микроорганизма — 1 на 160 пациенток с преждевременным разрывом плодных оболочек.

Этот микроорганизм чувствителен к пенициллину, клиндамицину, тетрациклину, цефалоспорином III поколения, устойчив к аминогликозидам.

Clostridium species — грампозитивные спорообразующие бациллы, которые относятся к облигатным анаэробам, обнаруживаются в почве, в кишечнике человека и животных. Патогенные штаммы этого возбудителя вызывают такие серьезные заболевания, как гангрена (*C. perfringens*), ботулизм (*C. botulinum*) и столбняк (*C. tetani*).

Различают 5 серотипов *C. perfringens*, которые распределены согласно продукции экзотоксинов. Типы А, С и Д патогенны для человека. Тип А приводит к развитию гангрены. Типы В и С являются причиной отравлений эндотоксинами спор. *C. perfringens* — компонент фекальной флоры большинства людей и в природе обнаруживается в почве и воде. Его споры и клетки выявляются в мясе, рыбе, фекалиях животных и людей.

Из амниотической жидкости выделяются *C. perfringens*, *C. Sertoli*, *C. sporogenes* и *C. ramosum*. Выделенные микроорганизмы высоко вирулентны.

Препарат выбора в лечении клостридиальной инфекции — пенициллин. Альтернативное лечение — метронидазол+цефалоспорины.

Грамотрицательные анаэробы

Представлены бациллами и кокками.

Fusobacterium species — анаэробные неспорообразующие грамотрицательные бациллы, принадлежащие к семейству Bacteroidaceae. Растут на кровяном агаре, после воздействия воздуха колонии зеленеют. Эти микроорганизмы содержат типичный эндотоксичный липополисахарид.

Фузобактерии — нормальная флора полости рта, урогенитального тракта, обнаруживается также в ранах и травмированных тканях. Эти микроорганизмы выделяются в 70% нормальной послеродовой флоры из полости матки и являются компонентом смешанной инфекции с такими анаэробами, как *Bacteroides* или анаэробные кокки. Наибольшей патогенностью обладают *F. nucleatum* и *F. necrophorum*.

Фузобактерии выделяют из амниотической жидкости в 74% случаев при интраамниальной инфекции, в 18% случаев они являются причиной хориоамнионита.

Фузобактерии обладают чувствительностью к пенициллину, клиндамицину, метронидазолу, большинству бета-лактамов антибиотиков и цефалоспоринов III поколения.

Bacteroides, Prevotella и Porphyromonas species — это группа грамотрицательных неспорообразующих, полиморфных неподвижных облигатно-анаэробных бактерий. Род семейства Bacteroidaceae.

Представители рода Bacteroides — часть нормальной флоры дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта, женских гениталий. Prevotella bivia — наиболее часто встречающийся микроорганизм женского полового тракта.

Вирулентность представителей Bacteroides определяется антигенными свойствами полисахаридов, они не обладают эндотоксической активностью и их часто ассоциируют с пептострептококками, фузобактериями, факультативными анаэробами нормальной флоры.

Эти микроорганизмы могут обуславливать бактериальную инфекцию у новорожденных от матерей с преждевременным разрывом плодных оболочек.

Представителей рода Bacteroides выделяют из амниотической жидкости, они являются высоко вирулентными микроорганизмами.

Выводы

1. Внутриутробное инфицирование многие исследователи связывают с инвазией бактерий и вирусов в амниотическую жидкость.

2. Микроорганизмы могут проникать в амниотическую жидкость и к плоду следующими путями:

1) восходящим из шейки матки и влагалища;

2) гематогенным, трансплацентарным;

3) миграцией из фаллопиевых труб;

4) при инвазивных манипуляциях, таких как амниоцентез, забор ткани плаценты и т. д.

3. В амниотической жидкости антимикробные защитные механизмы поддерживают цинк-гексатинид, пероксидаза, лизоцим, трансферрин, в-лизин, спермин, иммуноглобулины.

Активность антимикробных компонентов амниотической жидкости зависит от разведения, гестационного возраста, питания беременной и физических нагрузок.

4. Важная часть клеточной защиты АЖ — гуморальный иммунитет.

5. Из амниотической жидкости выделяют многие микроорганизмы, вызывающие интраамниальное инфицирование. При этом обнаруживаются ассоциации, представленные аэробами, анаэробами, представителями рода *Mycoplasma*, *Candida*, группой стрептококков В — в 25%, *Gardnerella vaginalis* — в 23%, *E. coli* — в 14%, реже — *Clostridium*, *Proteus*, *Haemophilus influenza*.

6. Колонизация АЖ условно-патогенной флорой ведет к возможному развитию инфекции при нарушении механизмов проти-вомикробной защиты.

Хориоамнионит

Хориоамнионит — это инфицирование амниотических оболочек и амниотической жидкости, которое развивается при проникновении различных микроорганизмов. Микроскопическими проявлениями хориоамнионита является появление бактерий и полиморфно-ядерных лейкоцитов между слоями хориона и амниона. Клинически это выражается ухудшением общего состояния, повышением температуры тела, ознобом, тахикардией, гнойными выделениями из половых путей. В периферической крови нарастает лейкоцитоз, развивается тахикардия у плода. Важно помнить, что не все женщины с хориоамнионитом имеют клинические признаки заболевания и нуждаются в антибактериальном лечении, так как многие из них рожают нормальных крепких детей без проявлений инфицирования.

Термин «хориоамнионит» является наиболее широко употребляемым, однако существуют и некоторые другие названия: амнио-нит, интраамниальная инфекция, заражение околоплодных вод, внутриутробная инфекция. «Внутриматочная инфекция» — менее употребляемый термин, так как он не указывает на различия между внутриутробным и послеродовым развитием инфекции. Хотя «хориоамнионит» и является гистологическим термином, он вошел в медицинский словарь в качестве синонима «клинической» инфекции, однако острый хориоамнионит может быть причиной материнской и перинатальной смертности.

Эпидемиология

Частота встречаемости острого хориоамнионита точно не известна, особенно если диагностика основывается на результатах только микроскопических исследований, исключая клинические

признаки. Имеются сообщения о частоте встречаемости острого хориоамнионита, диагностированного по клиническим признакам, в 0,5-2,0% случаев всех беременностей.

Факторы риска развития хориоамнионита включают: преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды; длительные роды при дородовом разрыве оболочек; колонизацию влагалища определенными бактериями, такими как гонококки или стрептококки группы В; бактериальный вагиноз; наличие мекония в околоплодных водах; инвазивные вмешательства, такие как амниоцентез.

И преждевременные роды, и преждевременный разрыв плодных оболочек повышают риск развития хориоамнионита в 10 раз, другими словами, в этих случаях его частота повышается до 20% . Возможно, преждевременный разрыв оболочек является единственным фактором, связанным с этой патологией.

В 1989 году были опубликованы данные двух относительно больших проспективных исследований, посвященных факторам риска острого хориоамнионита. Newton и соавт. (1999) изучили просеивающим методом 2908 беременных. Из них у 705 (24%) женщин были ранее определенные факторы риска (предсказывающие 20% или еще большую вероятность заражения), у 86% женщин из 124 с подтвержденным наличием инфекции присутствовали эти факторы риска. Чувствительность и специфичность факторов риска равнялись, соответственно, 86% и 79% .

Такие же данные получены Соорег с коллегами (2001) в проспективном изучении 408 повторнородящих пациенток. Они установили четыре независимых фактора, связанных с острым хориоамнионитом: длительность безводного периода, использование внутреннего мониторинга, длительность родов и число влагалищных исследований.

Sturchler и соавт. (2002) исследовали связь между хориоамнионитом и возрастом, а также социально-экономическим положением. Установлено, что низкий социально-экономический статус не повышает риска заражения.

Wen и соавт. (1998) представили данные о существенном повышении частоты острого хориоамнионита при наличии мекония в околоплодных водах, который может быть благоприятной средой для роста бактерий. Они показали существование связи между размерами частиц мекония в водах и частотой хориоамнионита.

Микроорганизмы

Острый хориоамнионит развивается при заражении плодных оболочек, амниотической жидкости, амниотической полости. Хотя точный патогенез неизвестен, в большинстве случаев хориоамнионит является результатом восходящей инфекции при разрыве плодных оболочек. Хорошо известно, что бактерии, обычно обнаруживаемые в нижней части половых путей, высеваются и из амниотической жидкости у женщин с острым хориоамнионитом и что выявляемая инфекция полимикробна по своей природе. При исследовании 52-х женщин с острым хориоамнионитом в среднем определялось по 2,2 микроорганизма на пациентку, причем у большинства из них высевались как аэробные, так и анаэробные микроорганизмы. К высоковирулентным микроорганизмам, обычно выделяемым у женщин с острым хориоамнионитом, относят *Listeria monocytogenes*, стрептококки группы В и разновидности *Fusobacterium*, которые могут при целых оболочках попадать гематогенным путем в амниотическую жидкость.

Является ли острый хориоамнионит полимикробной инфекцией? Несмотря на то, что из амниотической полости и оболочек чаще высевается более одного микроорганизма, есть основания предполагать «монобактериальный» патогенез этой инфекции, когда один высоковирулентный микроорганизм является лидирующим. Во-первых, два из трех наиболее распространенных высоковирулентных микроорганизмов представлены аэробами: стрептококк группы В и *Escherichia coli*. Установлено, что оба эти микроорганизма проявляют *in vitro* бактериальное сродство к оболочкам, полученным от женщин с амнионитом, и вызывают инвазию этих оболочек. Интересно и то, что эти два микроорганизма также часто высеваются у младенцев, рожденных от матерей с амнионитами. При исследовании 823-х беременных (из них 216 женщин колонизированы стрептококками группы В и 607 — не колонизированы) Yancey с коллегами нашли двукратное превышение случаев амнионита в группе колонизированных стрептококком В. Другим фактом, подтверждающим монобактериальную этиологию амнионита, является то, что подавляющее большинство женщин с этой инфекцией отвечают на простые схемы антибиотикотерапии ампициллином, цефалоспоридами, сочетанием ампициллина и гентамицина, которые не обладают широким анаэробным действием. Вместе с

тем необходимы дальнейшие исследования, чтобы прояснить истинный бактериальный генез этих инфекций, особенно в отношении роли других микроорганизмов, таких как *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis*. Установлено наличие *Lysteria monocytogenes*, *Haemophilys influenzae*, некоторых разновидностей *Fusobacterium* у женщин с хориоамнионитом.

Диагностика

Признаки и симптомы

Достоверных критериев для подтверждения острого хориоамнионита не установлено, в связи с этим первичным является клинический диагноз, основанный на наличии лихорадки при отсутствии других ее видимых причин. Классически для установления диагноза амнионита используются и другие клинические симптомы, включая чувствительность матки, неприятный запах околоплодных вод, тахикардию у матери и плода. Однако лихорадка остается наиболее значительным и постоянным признаком, в то время как другие перечисленные признаки менее постоянны. И хотя гипертермия во время родов часто может быть связана с обезвоживанием, подавляющее большинство случаев лихорадки в родах указывают на внутриутробную инфекцию. При отсутствии других данных повышенная температура является основанием для установления диагноза острого хориоамнионита.

Лабораторные исследования

Для диагностики острого хориоамнионита используются различные лабораторные исследования. Несомненно, наиболее значимым является количество лейкоцитов периферической крови матери. Но у беременных женщин без инфекции также может быть значительное повышение лейкоцитов, особенно во время родов. Более того, различные исследователи в качестве «нормальных» показателей называют разные уровни лейкоцитов. Соответственно, показатели частоты лейкоцитоза у женщин с амнионитом колеблются от 3 до 86%.

Одним из важных лабораторных исследований является прямое исследование амниотической жидкости, полученной через трансцервикальный внутриматочный катетер. 5-10 мл этой жидкости культивируется и обследуется с окраской по Граму для обнаружения бактерий. Наличие бактерий помогает в диагностике, но еще не подтверждает диагноз острого хориоамнионита. По данным

Garite с коллегами (1999), положительные результаты исследования амниотической жидкости по Граму имеют 78% специфичности и 81% чувствительности в отношении острого хориоамнионита. В противоположность им, более раннее исследование Listwa с соавт. показало положительную ценность метода по Граму лишь в 7%. Прямое количественное определение бактерий в околоплодных водах является более точным методом. Поэтому рекомендовались амниоцентезы, чтобы получить жидкость для культивирования. Однако, с практической точки зрения, этот метод непригоден у женщин с родовым отхождением околоплодных вод, так как необходимо ждать 48-72 часа для получения культуры, а за этот период времени большинство инфекций становятся клинически очевидными.

Интересно, что Douvas с коллегами (2000) доложили о том, что у 50% обследованных женщин с острым хориоамниотитом полученные культуры из околоплодных вод были стерильными. Амниоцентез для получения культуры амниотической жидкости следует проводить у женщин с целыми околоплодными водами, лихорадкой и подозрением на хориоамнионит, особенно в сроке до 32-х недель беременности. Газожидкостная хроматография для определения окисленных метаболитов различных патогенных бактерий может применяться у женщин с клинической инфекцией и с ростом культур околоплодных вод.

Для выявления женщин с острым хориоамнионитом также используют определение содержания глюкозы в околоплодных водах. Например, Kirshon и соавт. (2002), обследовав 39 женщин с преждевременным разрывом оболочек или родами в сроке беременности < 34 недель, обнаружили, что у всех 9 пациенток с хориоамнионитом содержание глюкозы в околоплодных водах было < 10 мг/дл. Из 30 женщин без хориоамнионита у 27 уровень глюкозы составлял > 10 мг/дл. Чувствительность измерения уровня глюкозы в околоплодных водах составляет 75%, а специфичность этого метода — 100%.

Romero с соавт. (1994) установили уровень содержания глюкозы в околоплодных водах при хориоамнионите < 14 мг/дл. Чувствительность этого метода — 87% и специфичность — 98%.

Признаком хориоамнионита является определение в сыворотке пациенток С-реактивного белка — аномального белка, вырабатываемого печенью в ответ на инфицирование и воспаление. В одном из исследований было сказано, что С-реактивный белок имеет чувствительность и специфичность соответственно 88% и 96%. Но есть сведения о ценности этого исследования лишь в 8-29% случа-

ев. Такие данные обуславливают низкую ценность данного исследования в повседневной практике.

Простым и относительно недорогим методом, имеющим 91% чувствительности и 95% специфичности в диагностике острого хориоамнионита, является определение лейкоцитарной эстеразы. Однако имеются данные, свидетельствующие об отсутствии связи положительной пробы на лейкоцитарную эстеразу с клиническим хориоамнионитом (показана чувствительность лишь в 19%).

В качестве симптомов внутриутробной инфекции были изучены различные биохимические признаки: колониестимулирующие факторы и цитокины: интерлейкин-1, интерлейкин-2 и интерлейкин-8. Ни один из них не показал клинической ценности в диагностике острого хориоамнионита, хотя эти факторы и используются для диагностики инфекций у пациенток с угрозой преждевременных родов.

Гистологическое исследование последа, его оболочек, пуповины ретроспективно подтверждает хориоамнионит. Однако, к сожалению, установлено что лейкоцитарная инфильтрация этих тканей делает такой подход и нечувствительным, и неспецифическим для подтверждения диагноза инфекции.

Осложнения

Острый хориоамнионит может стать причиной серьезных осложнений как со стороны матери, так и со стороны плода.

Со стороны матери. Относительно частым проявлением острого хориоамнионита может быть слабость родовой деятельности. Нет единого мнения относительно вопроса о том, что первично: хориоамнионит ведет к слабости родовой деятельности или, наоборот, слабость родовой деятельности способствует развитию инфекции. Duff и соавт. (1995) опубликовали сообщение о повышении частоты кесарева сечения вследствие дистонии шейки у женщин с острым хориоамнионитом и установили, что инфицирование может оказывать тормозящее влияние на родовую деятельность. Satin с соавт. (2003) отметили, что в группе женщин, у которых хориоамнионит был установлен до применения окситоцина, инфицирование способствовало росту частоты кесаревых сечений. Во второй группе, где хориоамнионит был диагностирован после стимуляции родовой деятельности окситоцином, инфекция связана с повышением частоты кесаревых сечений.

Острый хориоамнионит также может быть причиной воспалительных процессов в малом тазу. Частота тазовых инфекций зависит

от метода родоразрешения, так как у женщин с хориоамнионитом повышается частота кесаревых сечений.

Со стороны плода. Острый хориоамнионит может приводить к повышению перинатальной смертности, особенно у недоношенных детей. Хотя у этих младенцев, рожденных от матерей с амнионитом, частота перинатальной смертности значительно выше, чем у недоношенных детей, рожденных матерями без хориоамнионита.

У детей, рожденных матерями с острым амнионитом, повышен риск развития пневмонии и сепсиса. Однако у большинства из них нет отклонений в состоянии здоровья. В исследованиях Gilstrap с соавт. лишь у четырех (1,5%) из 273 доношенных новорожденных были обнаружены рентгенологические признаки пневмонии и только у одного (0,7%) была установлена культура возбудителя. С другой стороны, у 10 из 332-х новорожденных был обнаружен инфекционный агент из крови, что расценивалось как сепсис. Хориоамнионит может быть причиной гипоксии или гипоксических ишемических поражений плода.

При обследовании недоношенных детей от матерей с хориоамнионитом выявились низкие средние показатели рН в артериальной пуповинной крови по сравнению с показателями контроля в группе риска (7,26 против 7,28). Оценка по шкале Апгар у инфицированных детей была значительно ниже, чем в контрольной группе.

Лечение

Общепризнанной тактикой ведения пациенток с острым хориоамнионитом являются назначение антибактериальной терапии и родоразрешение.

Противомикробные препараты, улучшают исход беременности. В настоящее время отсутствует единое мнение относительно наиболее эффективной схемы антибиотикотерапии для лечения пациенток с острым хориоамнионитом, так как еще не проводилось больших сравнительных исследований широко используемых антибиотиков, хотя сочетанное применение пенициллина или ампициллина с аминогликозидами в основном дает удовлетворительные результаты. Оправданным в этом случае является назначение следующих препаратов: аугментина, зинацефа, макролидов.

Предупреждение материнской заболеваемости является важной причиной для назначения антибиотиков сразу же после установления диагноза амнионита. Фактически, если подтвержден диагноз хориоамнионита, почти нет повода к задержке антибиотикотерапии как со стороны матери, так и со стороны плода.

Способ родоразрешения определяется обычными акушерскими показаниями. Другими словами, кесарево сечение не дает какого-либо особого преимущества перед обычными родами ни для младенца, ни для матери с диагнозом хориоамнионита. Более того, кесарево сечение несет в себе значительный риск для матери, особенно в отношении эндометрита. Тем не менее, как уже говорилось, частота кесаревых сечений у женщин с острым хориоамнионитом значительно выше вследствие слабости родовой деятельности.

Наблюдение за плодом. Для наблюдения за состоянием плода у женщин с острым хориоамнионитом применяются как аускультация, так и постоянное электронное мониторирование частоты сердечных сокращений: частота сердечных сокращений плода должна оцениваться и записываться каждые 15 минут в I периоде родов и каждые 5 минут — во II периоде родов. Наиболее частыми нарушениями являются тахикардия и снижение изменчивости кривой частоты сердечных сокращений. Duff и соавт. (1999) сообщали, что тахикардия встречается у двух третей плодов женщин с хориоамнионитом. Кроме того, почти у 80% плодов была снижена мгновенная изменчивость ритма и у 10% отмечалась брадикардия.

Выводы

1. Хориоамнионит — это инфицирование амниотических оболочек и амниотической жидкости, которое развивается при проникновении в эти «структуры» различных микроорганизмов.

2. Частота встречаемости хориоамнионита — 0,5-2,0% всех беременностей.

3. Факторы риска развития хориоамнионита: преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды, длительные роды при дородовом разрыве оболочек, колонизация влагалища определенными бактериями (такими как гонококки или стрептококки группы В), бактериальный вагиноз, наличие мекония в околоплодных водах, инвазивные вмешательства.

4. Хориоамнионит — результат восходящей инфекции при разрыве плодных оболочек, реже развивается при гематогенном пути распространения.

5. Стрептококк группы В и кишечная палочка — наиболее частые причины развития хориоамнионита.

6. Диагноз острого хориоамнионита основывается, прежде всего, на наличии лихорадки, не связанной с другими причинами.

7. Для лабораторной диагностики хориоамнионита могут использоваться: повышение лейкоцитов в периферической крови,

количественное определение бактерий в околоплодных водах, количество глюкозы в АЖ, определение С-реактивного белка и лейкоцитарной эстеразы в крови.

8. Острый хориоамнионит — причина серьезных осложнений как со стороны матери, так и со стороны плода.

9. Общепризнанная тактика ведения пациенток с острым хориоамнионитом — назначение антибактериальной терапии и родоразрешение.

ЛИТЕРАТУРА

Анохин О.В., Хасанова Г.В. Внутриутробная инфекция (клиника, диагностика и профилактика). — М., 1999. — С. 95.

Jorge D. Blanco. Intra-amniotic infection // Obstetric and gynecologic infectious disease / ed. Joseph G. Pastorek II. — New York: Raven Press, 1994.—P. 275-282.

Acute chorioamnionitis // Infections in pregnancy / Larry C. Gilstrap III, Sebastian Faro. — 2nd ed. — New York-Chichester-Weinheim-Brisbane-Singapore-Toronto: Wiley-Liss, 1990. — P. 49-63.

Gilles R. G. Monlf, M.D. and David A. Baker, M.D. Infectious diseases in obstetrics and gynecology. — New York, 2004. — P. 451-462.

**ИНФЕКЦИИ В
ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ**

*В. К. Чайка, Т. И. Слюсарь, Т. В. Банникова,
Ю.М. Халецкий, С.А. Ласочко, ЕФ, Неретина,
О,Н. Роговая Н.А. Морозова, ИМ. Левченко*

10.1. ПОСЛЕРОДОВЫЕ ЭНДОМЕТРИТЫ

Одной из наиболее распространенных форм гнойно-воспалительных заболеваний в послеродовом периоде является эндометрит, частота которого после самопроизвольных родов составляет 2-5%, после кесарева сечения — 10-20%. Из 100 послеродовых эндометритов 80 сопряжены с операцией кесарева сечения. Частота тяжелых осложнений эндометрита, к числу которых относятся перитонит, тазовые абсцессы, сепсис, составляет менее 2%, но именно на их долю приходится значительное количество случаев материнской смертности.

Эндометрит является начальным локализованным проявлением динамически развивающегося септического процесса. Запоздалая его диагностика и нерациональное лечение могут привести к дальнейшему распространению инфекции.

Послеродовый эндометрит часто развивается у пациенток с сахарным диабетом, артериальной гипертензией, ожирением, кол-лагеновыми и сосудистыми заболеваниями, при наличии хронических очагов инфекции — в частности, хронического аднексита, тонзиллита, пиелонефрита.

В последние годы появились сведения о высокой частоте хронического эндометрита, при этом в эндометрии выделяются микроорганизмы, которые могут быть потенциальными возбудителями как внутриутробной, так и послеродовой инфекции. Персистенция микроорганизмов в эндометрии в 70% наблюдений сочетается с различными степенями влагалищного дисбиоза, в том числе у 57% женщин с эндометритом выявляется бактериальный вагиноз.

Важное место среди факторов развития послеродового эндометрита занимают осложнения, возникшие в родах: преждевременное излитие околоплодных вод, длительный безводный период, хорио-амнионит, частые влагалищные исследования в родах, кесарево сечение, акушерские щипцы, нарушение сократительной способности матки, значительная кровопотеря, обширные разрывы, невыявленная задержка плаценты или плодных оболочек в полости матки, грипп, ОРВИ во время беременности и накануне родов.

При операции кесарева сечения следует учесть, что слишком частое наложение швов на матку в значительной степени ухудшает кровоснабжение и способствует развитию указанного осложнения.

Этиология

Эндометрит — полимикробное заболевание, которое может быть вызвано условно-патогенными бактериями, микоплазмами, хламидиями, вирусами и т. д. В подавляющем большинстве случаев (80-90%) это ассоциации аэробных и анаэробных микроорганизмов: стрептококки группы В, *Staphylococcus* spp., *E. coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Bacteroides* spp., *Peptostrep-tococcus* spp., *G. vaginalis*, *C. trachomatis*. При кесаревом сечении менее 10% составляют аэробы, при родах через естественные родовые пути более 90% — анаэробы.

Среди аэробных возбудителей эндометрита наиболее часто встречаются кишечная палочка (33%) и протей (33%). Также отмечается высокая частота обнаружения золотистого стафилококка (31%), однако данный микроорганизм обычно выявляется в ассоциации с другими аэробами (чаще всего кишечной палочкой, энтерококком) и анаэробами. Основными представителями анаэробной флоры при эндометрите являются бактероиды (43%). Несколько реже встречаются представители анаэробных грамположительных кокков — пептококки (36%), пептострептококки (25%).

Анализ количественной обсемененности микрофлорой полости матки показывает, что при эндометрите она достоверно выше, чем у здоровых родильниц. При этом прослеживается прямая зависи-

мость между степенью микробной обсемененности и тяжестью клинического течения заболевания. При неосложненном течении послеродового периода показатель $10\text{-}10^3$ КОЕ/мл соответствует низкой степени обсемененности, показатели в пределах $10^3\text{—}10^9$ КОЕ/мл являются прогностическими между нормой и инфекционным процессом.

Содержание микробов $10^4\text{-}10^6$ КОЕ/мл соответствует средней степени обсемененности и свидетельствует о развитии инфекционного процесса. При тяжелом течении эндометрита чаще отмечается показатель обсемененности полости матки в пределах $10^7\text{-}10^9$ КОЕ/мл. Имеется зависимость между клинической тяжестью эндометрита и частотой обнаружения микробных ассоциаций с изменением вида микробов-ассоциантов. Так, параллельно с нарастанием тяжести заболевания кроме типичных представителей аэробов-энтерококков и энтеробактерий чаще выделяется вирулентный стрептококк группы В, в несколько раз возрастает частота обнаружения пептострептококков, чаще выделяется более патогенный штамм бактероидов (*B. Fragilis*).

На характер микрофлоры, выделяемой из полости матки у женщин с эндометритом, оказывает влияние проводимая антибиотико-терапия. Невероятный рост энтерококков связан, в основном, с проведением антибактериальной терапии, а именно — с широким применением аминогликозидов и цефалоспоринов, к которым энтерококки нечувствительны.

Таким образом, в этиологии гнойно-воспалительных осложнений преобладают ассоциации грамположительных условно-патогенных аэробных и анаэробных микроорганизмов, в том числе входящих в состав нормальной эндогенной флоры нижнего отдела генитального тракта.

Патогенез

Основными путями распространения инфекции при эндометрите являются:

— *восходящий*, что связано с повышающейся ролью в этиологии гнойно-воспалительных заболеваний условно-патогенных микроорганизмов, обитающих во влагалище беременной женщины (особенно это свойственно неспецифическим микробам — стафилококкам, стрептококкам);

— *гематогенный*;

— *лимфогенный*;

— *интраамниальный*, связанный с внедрением в акушерскую практику инвазивных методов исследования (амниоскопии, амниоцентеза, кордоцентеза, редукции эмбрионов при многоплодной беременности и др.). Воспалительный процесс может развиваться и в результате активизации нормальной эндогенной флоры влагалища (например, при ослаблении защитных сил организма или местного иммунитета), изменений эндокринной системы вследствие внешнего воздействия (роды, аборт).

Возникновение и течение инфекционного заболевания у родильниц в значительной мере определяется состоянием клеточного и гуморального иммунитета. Установлено, что даже у здоровых женщин во время беременности и в ранние сроки послеродового периода наблюдается транзиторный частичный иммунодефицит. Отмечается угнетение Т-клеточного (Т-лимфоцитопения, снижение пролиферативной активности лимфоцитов, повышение активности Т-супрессоров) и гуморальных звеньев иммунитета.

У беременных с инфекционными осложнениями в послеродовом периоде имеются нарушения клеточного иммунитета, которые выражаются в снижении общего числа Т- и В-лимфоцитов, угнетении функциональной активности Т-клеток, активации Т-супрессоров. Одновременно наблюдаются изменения гуморального иммунитета с изменением концентрации IgG и М. В целом характер обнаруживаемых у родильниц с эндометритом изменений свидетельствует о наличии у них вторичного иммунодефицита.

По своей сути эндометрит — это проявление раневой инфекции. Внутренняя поверхность матки после отделения последа представляет собой обширную рану, заживление которой протекает согласно общебиологическим законам заживления любой раны. При этом на первом этапе происходит очищение внутренней поверхности матки через воспаление (I фаза раневого процесса) с последующей эпителизацией и регенерацией эндометрия (II фаза раневого процесса).

Одним из основных механизмов патогенеза развития хронического воспалительного заболевания половых органов является состояние эндогенной интоксикации. Первичной причиной возникновения синдрома эндогенной интоксикации у больных с хроническим воспалительным процессом внутренних гениталий являются патогенные микроорганизмы. Их эндо- и экзотоксины, а также другие продукты жизнедеятельности угнетают функцию ретикулоэндотелиальной системы, снижают активность фагоцитов, титр комплемента и других факторов неспецифической резистентности организма, нарушают микроциркуляцию в органах и тка-

нях. Нерациональная, часто необоснованная антибактериальная терапия и возвратная инфекция поддерживают этот процесс.

Важную роль в патогенезе хронического воспалительного процесса играет иммунная система. Некоторые исследователи установили, что вялотекущие рецидивирующие заболевания матки и придатков сопровождаются развитием у таких больных состояния вторичного иммунодефицита, снижающего сопротивление организма к инфекциям. Уровень снижения функциональной активности иммунной системы зависит от длительности патологического процесса.

Клиническая картина

Различают три клинические формы эндометрита — легкую, средней тяжести и тяжелую, отличающиеся друг от друга выраженностью отдельных симптомов (лихорадка, интоксикация, локальные проявления), изменениями лабораторных показателей, продолжительностью заболевания.

Эндометрит чаще протекает в легкой форме и заканчивается выздоровлением. Лишь у каждой четвертой родильницы он имеет тяжелое течение с явлениями интоксикации.

Для эндометрита средней тяжести заболевания характерны относительно позднее начало (на 5-12 сутки послеродового периода), повышение температуры тела до 37-38 °С, отсутствие озноба, умеренное увеличение СОЭ (30-40 мм/ч), лейкоцитоз в пределах $9-12 \times 10^9/\text{л}$, незначительный нейтрофильный сдвиг белой крови. Общее самочувствие родильниц существенно не изменяется, сон, аппетит остаются хорошими, головной боли нет.

Матка несколько увеличена, лохии длительное время остаются кровянистыми.

Эндометрит с тяжелым течением начинается на 2-3 сутки послеродового периода. Характерно повышение температуры до 39,6 °С и выше, нередко с ознобом. Больные отмечают слабость, недомогание, головную боль, нарушение сна, аппетита, боль внизу живота.

Местные проявления характеризуются болезненностью при пальпации матки, замедлением процессов формирования шейки матки, обильными кровянистыми лохиями, которые постепенно переходят в гнойные.

Критерии диагностики послеродового эндометрита (со вторых суток после родов):

- неоднократный подъем температуры от 37,5 °С, бледность кожных покровов;
- язык сухой, обложен налетом;
- тахикардия, некоторое снижение АД;
- лейкоцитоз — от 12 000 и выше;
- выраженное ускорение СОЭ — 50 мм/ч и выше;
- палочкоядерный нейтрофильный сдвиг от 10% и более;
- анемия;
- болезненность и пастозность матки;
- гноевидные лохии;
- бактериологическое определение этиологической картины микрофлоры в количестве более или равном 10^4 - 10^5 КОЕ/мл.

Следует помнить, что в первые сутки после родов эти критерии неинформативны.

При осложненном течении эндометрита, отсутствии эффекта от лечения важная информация может быть получена при культуральном исследовании крови пациентки. У 10-30% родильниц с эндометритом возбудитель выявляется уже на ранних этапах заболевания. Получение роста микроорганизмов в посевах крови уточняет диагноз и степень распространения инфекционного процесса. Следует уточнить, что если посева из матки у родильниц с эндометритом обычно дают рост нескольких микроорганизмов, то для посева крови более характерно выделение одного-двух ведущих микроорганизмов.

Следующим методом, играющим важную роль в диагностике эндометрита и ведении родильниц с этим осложнением, является ультразвуковое исследование. Данный метод исследования позволяет произвести точные измерения размеров матки и объективно оценить динамику послеродовой инволюции, определить наличие патологических включений в полости матки, на фоне которых развивается эндометрит.

Гистологическое исследование соскоба эндометрия остается до настоящего времени наиболее достоверным способом диагностики эндометрита.

По данным ВОЗ, примерно в половине случаев диагноз послеродового эндометрита ставится неправильно. Но если диагноз поставлен правильно, то в основе терапии должны быть антибиотики. Надежды на то, что можно добиться хорошего результата с помощью изолированного применения иммунокорригирующих препаратов или физиотерапевтических методов, с позиций доказательной медицины не оправдались.

Лечение

Основными компонентами лечения эндометрита являются антибактериальная, инфузионная, десенсибилизирующая, утеротоническая терапия, местная; при необходимости — антикоагулянты, иммуностимулирующие препараты, а также немедикаментозные методы лечения.

Принципы *рациональной антибиотикотерапии* послеродового эндометрита:

1. Если известны возбудитель и его чувствительность к антибактериальным препаратам — назначение соответствующего антибиотика.

2. Если возбудитель неизвестен или бакпосев выделений не готов, то рекомендуется назначать:

— сочетание аминогликозидов (гентамицина, канамицина) с пенициллинами (ампициллин, оксациллин);

— сочетание цефалоспоринов II-III поколения (зинацеф, цефтриаксон, фортум) с метронидазолом;

— защищенные аминопенициллины (аугментин, амоксиклав, флемоклав).

Основным недостатком первых двух комбинаций является то, что они не действуют на энтерококки. В результате появилась третья стратегическая программа, которая сегодня официально рекомендуется Североамериканским центром по контролю за заболеваниями и программами ВОЗ. В ней предусматривается применение аминопенициллинов с добавлением ингибиторов (3-лактамаз (защищенных аминопенициллинов). Кроме антибактериальных препаратов пенициллинового ряда, цефалоспоринов и аминогликозидов, в комплексной терапии инфекционно-воспалительного процесса применяют фторхинолоны (офлоксацин, цiproфлоксацин, таваник), макролиды (азитромицин, кларитромицин или спирамицин). Продолжительность курса антибактериальной терапии определяется индивидуально. При достижении нормального уровня температуры тела и редукции значительной части других клинических и лабораторных проявлений эндометрита антибактериальная терапия продолжается 4-5 дней, после чего введение антибактериальных препаратов прекращается.

Важным аспектом, влияющим на продолжительность курса лечения и, следовательно, на дозы антимикробных препаратов при эндометрите, является проникновение антибиотиков в грудное мо-

локо с развитием у новорожденного токсических, аллергических реакций, нарушения биоценоза кишечника.

При среднетерапевтических дозах полусинтетических пенициллинов (ампициллин, оксациллин) и цефалоспоринов (цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон) в молоко попадают незначительные дозы антибиотиков. Концентрация линкомицина и клиндамицина в грудном молоке женщин, получавших эти препараты, незначительна.

С целью профилактики дисбактериоза всем женщинам и новорожденным целесообразно назначение эубиотиков (бифидумбактерин, лактобактерин, йогурт, линекс, бифиформ, лактовит).

Таким образом, антибактериальная терапия является важным компонентом общего лечения эндометрита.

При наличии факторов риска развития послеродового эндометрита необходимо проводить пациенткам антибиотикопрофилактику. При этом достаточно однократное интраоперационное или в третьем периоде родов введение одной суточной терапевтической дозы антибиотика широкого спектра действия после пережатия пуповины.

Долгое время существовали трехдневные курсы антибиотикопрофилактики или трехразовое введение в течение первых суток. Но результаты длительных исследований показали, что однократная терапевтическая доза является вполне достаточной и не имеет недостатков по сравнению с более длительным введением антибиотиков, а преимущества ее значительны, так как при этом предупреждается появление антибиотикорезистентных штаммов.

Помимо антибактериальных препаратов, терапия эндометрита включает комплекс других лечебных мероприятий: инфузионные среды, антикоагулянты, утеротонические и десенсибилизирующие средства, иммунокорригирующие препараты.

Для *инфузионной терапии* используются следующие жидкости: плазмозаменители (реополиглюкин и др.); солевые растворы (дисоль, хлосоль, трисоль, физиологический раствор и др.). Целесообразно использовать озонированные инфузионные среды (физиологический раствор). Для улучшения сократительной активности матки показано применение утеротонических средств — окситоцин по 5 ЕД 2 раза в сутки после предварительного введения 2 мл но-шпы. Это способствует улучшению оттока лохий, сокращению площади раневой поверхности и уменьшению всасывания продуктов распада при воспалительном процессе в полости матки. Кроме медикаментозных средств для улучшения сократительной актив-

ности матки в послеродовом периоде могут быть использованы физиотерапевтические методы.

Из *иммунокорригирующих препаратов* при смешанной вирусно-бактериальной инфекции целесообразно применять интерфероновые препараты — кипферон или виферон, а также инфузии нормального человеческого иммуноглобулина — по 25 мл внутривенно капельно через день 3 раза. Всем родильницам со смешанной вирусно-бактериальной инфекцией показана терапия, направленная на коррекцию энергетического обмена, путем проведения курсов метаболической терапии на протяжении стационарного лечения и в течение трех последующих месяцев. При обострении сопутствующей вирусной инфекции показана противовирусная терапия.

В комплексной терапии эндометрита одно из ведущих мест принадлежит местной терапии. По показаниям, необходимо производить вакуум-аспирацию содержимого полости матки для удаления некротических тканей. Эту манипуляцию проводят и в тех случаях, когда, по данным ультразвукового исследования, отсутствуют патологические включения в полости матки, но содержание продуктов деструкции тканей в лохиях превышает верхнюю границу доверительного интервала нормы. Местная терапия эндометрита значительно снижает уровень бактериальной обсемененности внутренней поверхности матки. Вследствие удаления нежизнеспособных тканей достоверно снижается уровень продуктов деструкции тканей в лохиях и крови. При цитологическом исследовании метроасpirата через 2-3 дня от начала лечения отмечается уменьшение количества нейтрофилов, увеличение числа лимфоцитов, фибробластов и макрофагов, что свидетельствует о значительном ускорении процесса очищения внутренней поверхности матки.

В последнее время предлагается новое местное лечение послеродовых эндометритов — «ферментативный кюретаж» стенок матки пролонгированными иммобилизованными ферментами — в частности, препаратом профезим. Препарат способствует активному лизису омертвевших тканей и фибрина, уменьшает отек слизистой, оказывает противовоспалительный эффект, ускоряет рост и созревание грануляционной ткани. Действуя как «химический нож», профезим путем некролиза способен вскрывать микроабсцессы и микрофлегмоны, рассеянные в зоне воспаления, и прокладывать путь антибиотика, что, несомненно, способствует увеличению эффективности последнего. Применение предложенного метода лечения предупреждает генерализацию инфекции, что исключает из лечения хирургическое удаление послеродовой матки.

При тяжелых формах эндометрита рекомендуется применение *эфферентных методов лечения*: плазмаферез, ультрафиолетовое облучение аутокрови (АУФОК). Плазмаферез (непрерывный фильтрационный или дискретный центрифужный) целесообразно проводить в 1-2 сутки от начала заболевания, а АУФОК назначают с 3-4-х суток — не менее 5 процедур. С помощью этих методов достигаются детоксикация и иммунокоррекция. При этом происходит экстракорпоральная элиминация токсических субстанций, антигенов, снижение вязкости крови, улучшение микроциркуляции, нормализация измененного тканевого метаболизма. Дополнительные эффекты обусловлены искусственной управляемой гемодилюцией путем введения инфузионных медикаментозных средств направленного действия.

Профилактика послеродового эндометрита должна начинаться в период беременности и включать лечение гинекологических (вульвит, вагинит и др.) и экстрагенитальных (хронический тонзиллит, гайморит, пиелонефрит, бронхит и др.) заболеваний. Большое значение имеет ведение родов и послеродового периода: предотвращение длительного безводного периода; в зависимости от акушерской ситуации — своевременное назначение стимуляции родовой деятельности; адекватное обезболивание родов, предупреждение и правильное лечение разрывов мягких тканей родовых путей, профилактика кровотечения в третьем периоде родов и раннем послеродовом периоде. Необходимо соблюдать правила асептики и антисептики при выполнении внутриматочных манипуляций при уходе за родильницей.

Своевременное проведение профилактики и комплексного лечения послеродового эндометрита способствует значительному уменьшению частоты тяжелых форм послеродовой инфекции, а следовательно, ведет к снижению материнской заболеваемости и смертности.

Выводы

1. Эндометрит — распространенная форма гнойно-воспалительных заболеваний в послеродовом периоде с частотой после самопроизвольных родов 2-5% , после кесарева сечения — 10-20%.

2. Факторы развития послеродового эндометрита: преждевременное излитие околоплодных вод, длительный безводный период, хориоамнионит, частые влагалищные исследования в родах, кесарево сечение, акушерские щипцы, нарушение сократительной способности матки, значительная кровопотеря, обширные разрывы,

невывявленная задержка плаценты или плодных оболочек в полости матки, грипп, ОРВИ во время беременности и накануне родов.

3. Эндометрит — полимикробное заболевание, которое может быть вызвано условно-патогенными бактериями, микоплазмами, хламидиями, вирусами и т. д. В подавляющем большинстве случаев (80-90%) это ассоциации аэробных и анаэробных микроорганизмов.

4. Основными путями распространения инфекции при эндометрите являются: восходящий, гематогенный, лимфогенный, интра-амниальный.

5. Течение эндометрита у родильниц в значительной мере определяется состоянием клеточного и гуморального иммунитета.

6. Различают три клинические формы эндометрита — легкую, средней тяжести и тяжелую, которые отличаются друг от друга выраженностью отдельных симптомов (лихорадка, интоксикация, локальные проявления), изменениями лабораторных показателей, продолжительностью заболевания.

7. Основными компонентами лечения эндометрита являются антибактериальная, инфузионная, десенсибилизирующая, утеротоническая терапия, местная; при необходимости назначают антикоагулянты, иммуностимулирующие препараты, а также проводят немедикаментозные методы лечения.

10.2. ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ЭПИЗИОТОМИИ

Эпизиотомия продолжает оставаться наиболее часто используемой операцией при родовспоможении (30-100%), применение которой без показаний часто критиковалось. Однако сторонники рутинного применения эпизиотомии доказывают преимущества чистого разреза ткани промежности с последующим восстановлением Бульварного кольца перед разрывом, который может произойти самопроизвольно.

Fielding Ould первый рекомендовал в 1742 году *эпизиотомию*, как *разрез от влагалищного выхода к заднему проходу для облегчения затянувшихся родов*. Применение эпизиотомии было введено Taliaferro в 1851 году в США. В течение последующих 50-75 лет применение эпизиотомии поддерживалось ведущими акушерами Соединенных Штатов. Расширение влагалищного отверстия, необходимое при затянувшихся родах, рекомендовалось путем сочета-

ния перпендикулярных влагалищу разрезов с билатеральными разрезами, идущими к анусу.

Показаниями для эпизиотомии являются: 1) защита головки плода при травматическом ее сдавлении вульварным кольцом и промежностью; 2) сокращение II периода родов; 3) защита тазового дна и промежности.

Плановое применение эпизиотомии, по данным многих авторов, помогает избежать в послеродовом периоде мионеврологического повреждения промежности, приводящего к опущению половых органов или недержанию мочи. Однако до сих пор целесообразность ее проведения остается недостаточно научно обоснованной и подтвержденной проспективными исследованиями. Противники рутинной эпизиотомии говорят об увеличении кровопотери, болевом синдроме, последующей диспареунии, а также о повышении инфекционной и хирургической заболеваемости, что бывает связано с этой процедурой. До тех пор, пока научное подтверждение одних или других позиций не приобретет убедительные доказательства, значение эпизиотомии останется философской дискуссией между сторонниками и противниками. Акушерская тактика в течение последнего столетия изменилась незначительно, и эпизиотомия продолжает выполняться с относительной регулярностью. Частота этой операции в разных европейских странах колеблется от 30% до 100%.

В целях сохранения здоровья рожениц эпизиотомия стала неотъемлемой частью акушерской практики. До настоящего времени ее считают наиболее распространенной хирургической операцией. Усовершенствованная и более безопасная анестезия, надлежащее освещение, использование правил асептики при применении стандартной эпизиотомии позволили снизить частоту осложнений при этой операции.

Инфекционные осложнения при эпизиотомии

Инфекционные осложнения при эпизиотомии возникают довольно редко — согласно статистическим данным отечественных и зарубежных авторов, от 0,2 до 4,0%. Однако, принимая во внимание частоту выполнения этой процедуры, инфекции при этой операции занимают важное место в общем уровне материнской заболеваемости и смертности, при этом их уровень значительно не изменился с течением времени. Факторы, влияющие на показате-

ли инфекции при эпизиотомии, зависят в большей степени от состояния пациентов, чем от врачебной тактики. Возникновению осложнений могут способствовать высокий бактериальный индекс влагалища и промежности, повреждение и сдавление тканей промежности головкой плода, а также ряд патологических процессов, иммунодефицитных состояний (сахарный диабет и др.).

Классификация инфекционных осложнений при эпизиотомии:

- 1) поверхностные или простые:
— поверхностные фасциальные инфекции;
- 2) некротический фасциит;
- 3) мионекроз;
- 4) перинеальные абсцессы;
- 5) прямокишечно-вагинальные и прямокишечно-промежност-ные свищи;
- 6) синдром токсического шока;
- 7) пудендалные инфекции.

Этиология

Бактериологические исследования родильниц с инфекционными осложнениями эпизиотомии выявляют довольно широкий спектр (около 15 возбудителей) условно-патогенной микрофлоры: аэробы (72%) — *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Acinetobacter*, *Enterobacter*; анаэробы (21%) — *Bacteroides*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, а также *Candida albicans* (7%). В 60% случаев инфицирование связано с *Staphylococcus epidermidis*. Частота выделения грамотрица-тельной флоры составляет 43%. В 30% воспалительные процессы в тканях возникают под воздействием симбиотической связи аэробных и анаэробных микроорганизмов (аэробные ассоциации — 33%, аэробно-анаэробные — 35%).

Поверхностные инфекционные осложнения

Большинство инфекционных осложнений, с которыми приходится сталкиваться, являются поверхностными.

Этиология

Проведенные бактериологические исследования, касающиеся заживления «чистых» эпизиотомий, показали, что микрофлора у 90% пациенток была представлена условно-патогенными штаммами. Как при любой раневой инфекции, серома или гематома в присутствии контаминирующей флоры могут быть усугубляющими факторами течения послеоперационного (послеродового) периода.

Диагностические критерии и тактика ведения

Нормально заживающая эпизиотомия обычно имеет симметричную отечность в сочетании с минимальной эритемой вдоль всей линии разреза. Ограниченный отек, особенно с асимметричной эритемой, выделения из раны должны насторожить в отношении наличия инфекции. При неинфицированной эпизиотомии боль отмечается пациенткой только лишь при сидении на жестких поверхностях либо при ходьбе. Однако при наличии инфекции женщина будет жаловаться на постоянную боль, даже в состоянии покоя либо в положении лежа на спине из-за отека и связанного с ним давления на швы. Общие жалобы и симптомы инфекционного процесса типа лейкоцитоза и лихорадки являются редкими при простых инфекциях и свидетельствуют о более серьезном инфекционном процессе.

Лечение поверхностных, или простых, инфекций при эпизиотомии проводится по общим принципам, как и при других раневых инфекциях. Линия шва должна быть открыта до подкожной клетчатки по всей его длине. Попытки открыть только часть раны лишь продлевают клиническое выздоровление. Бактериологические исследования инфицированного участка практически не влияют на исход инфекционного процесса. Частая обработка раны с изоляцией инфицированного участка, интенсивная гигиена с использованием сидячих ванн способствуют быстрому заживлению. При отсутствии нагноения в области поверхностных раневых инфекций системное введение антибиотиков оказывает незначительное влияние на ускорение заживления.

В этих случаях заживление идет вторичным натяжением. Хотя большинство пациенток получают приемлемый косметический результат и возвращаются к нормальной сексуальной жизни, у некоторых возникает «зияющий» вход во влагалище с возможной сексуальной дисфункцией и, предположительно, хроническим вагинитом, который требует последующей кольпо- и перинеопластики.

Первичное восстановление разрушенной эпизиотомии на фоне хирургической обработки и системной антибиотикотерапии позволило Monbergi и Hammen (1987) избежать дальнейших хирургических вмешательств у пациенток и уменьшить время их пребывания в больнице.

Поверхностные фасциальные инфекции

Поверхностные фасциальные инфекции, вероятнее всего, являются либо осложнением простой инфекции, либо результатом позднего начала терапии. Большинство таких инфекций реализуются спустя 4-5 дней после родов. Стремясь к сокращению сроков пребывания новорожденных в стационаре, врачи могут не заметить прогрессирование инфекции и, следовательно, своевременно не проводить необходимую терапию.

Этиология

Бактериологические исследования показывают, что микрофлора у пациенток представлена аэробными (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Enterobacter*) и анаэробными бактериями, включая как *Bacteroides fragilis*, так и другие разновидности рода *Bacteroides*.

Диагностика

и тактика ведения

Поскольку жалобы пациентки с поверхностной фасциальной инфекцией подобны таковым при простой инфекции, необходимо проводить тщательное обследование промежности для того, чтобы дифференцировать эти два процесса и назначить адекватную терапию. Продолжительные боли отмечаются даже в состоянии покоя: в более тяжелых случаях вследствие отека, связанного с более глубокой инфекцией, пациентка может отмечать ограничение движения бедер. При осмотре отмечаются эритема и отек, которые распространяются по поверхностным фасциальным слоям бедра и низа живота. Общие признаки проявления инфекционного процесса наблюдаются редко, и если они присутствуют, то врач должен заподозрить развитие более серьезного, потенциально опасного для жизни некротического фасциита.

Лечение

Необходимо назначение внутривенной антибиотикотерапии широкого спектра действия. Антибактериальные препараты должны обладать активностью против стрептококков, стафилококков, кишечной палочки и анаэробных бактерий. Анаэробный охват должен включать как *Bacteroides fragilis*, так и другие разновидности рода *Bacteroides*. Было доказано, что ответ на антибиотикотерапию в течение 24 часов, проявляющийся в уменьшении эритемы, позволяет избежать повторного дренирования раны. При отсутствии быстрого эффекта от лечения либо при развитии общих признаков инфекционного процесса необходима хирургическая ревизия раны и ее дренирование для исключения фасциального некроза.

Хирургическая обработка и антибактериальная терапия являются обязательными в лечении фасциита, а использование моноантибиотикотерапии приводит к однозначно неблагоприятному исходу. Практика доказывает необходимость раскрытия хирургической раны промежности при осмотре пациентки для гарантии адекватного исследования фасции. Местная терапия соответствует таковой при простых инфекциях. Часто удивляет скудное нагноение таких ран, но это свидетельствует о важности грамположительных кокков, как патогенной флоры. При соответствующем выборе антибиотиков происходит довольно быстрое разрешение эритемы и отека. Антибиотикотерапия должна быть продлена до тех пор, пока вся эритема и отек не уменьшатся и при пальпации будет определяться лишь мягкий валик неокрепшего рубца.

Некротический фасциит

Фасциальный некроз, или некротический фасциит, является редким, но часто неблагоприятным в прогностическом плане осложнением, обусловленным вовлечением в воспалительный процесс поверхностных фасциальных слоев; при распространении инфекции затрагивает глубокие мышечные слои, приводя в дальнейшем к развитию клостридиального мионекроза. Эта редкая патология часто становится причиной материнской смертности.

Этиология

Бактериология некротического фасциита остается неустановленной в полном объеме, поскольку большинство исследований

Глава 10

проводятся после начала антибиотикотерапии. В «доантибиотическую» эру считалось, что бета-гемолитический стрептококк группы А (*Streptococcus pyogenes*) является важнейшим патогеном, вызывающим развитие некротического фасциита, что обусловило старое название заболевания — «стрептококковая гангрена». С появлением анаэробных технологий разновидности *Bacteroides* и других анаэробных патогенов были обозначены как важные микроорганизмы при этих инфекциях. Установлена также роль других бактерий, включая стафилококки, грамотрицательные кишечные бактерии (включая *E. coli* и *Klebsiella*), *Peptococcus* и *Aerobacter*. Скорость начала некротического фасциита сопоставима с таковой при других стафилококковых инфекциях. Однако наличие высоких концентраций анаэробных бактерий обуславливает более сложную роль грамположительных кокков в патологическом процессе. Так, стрептококки могут быть причиной локального некроза с последующей колонизацией анаэробами и могут действовать либо оппортунистически, колонизируя уже разрушенные анаэробами ткани, либо в синергизме с другими микроорганизмами в развитии инфекционного процесса.

Отмечается острое начало инфекции с быстрой генерализацией процесса и развитием кардиопульмонального шока. Поэтому крайне важно своевременное распознавание инфекции и адекватное лечение. Некротический фасциит чаще встречается при глубоких, двусторонних разрезах промежности, третьей или четвертой степенях «разреза» при перинеотомии, разрывах влагалища, травмах родовых путей после вакуум-экстракции плода или наложения акушерских щипцов. Однако может наблюдаться и при простых медиолатеральных или срединных эпизиотомиях. Развитию некротического фасциита способствуют, в частности, сахарный диабет или заболевания периферической сосудистой системы, составляя существенную группу факторов риска.

Диагностика

Признаки фасциита могут появиться как спустя несколько часов после родов, так и на 4-5 сутки послеродового периода с наибольшими проявлениями от 24 до 48 часов. Раннее их появление подтверждает концепцию некротического фасциита как отдельного по сути заболевания, а не как продолжение более поверхностной инфекции. Первоначально пациентки жалуются на интенсивные боли в области промежности, хотя при первичном осмотре определяются лишь локальное размягчение, умеренный отек и эритема с

нечеткими краями. При прогрессировании инфекции разрушение подкожных нервов ведет к снижению чувствительности, что может ошибочно трактоваться как улучшение состояния. В изначально непораженных нижележащих тканевых слоях развивается тромбоз подкожных кровеносных сосудов, обуславливая темно-синюю окраску тканей. К 5-му дню развития процесса формируются буллы, и некроз нижележащих тканей становится явным. Эти изменения могут сопровождаться массивным отеком. При пальпации определяется отделение незначительного количества сукровичной жидкости, описываемой как «рыбные помои». Нагноение обычно не определяется, что затрудняет оценку степени и серьезности инфекционного процесса.

У некоторых пациенток с невысокой лихорадки может начинаться манифестация общих симптомов. С прогрессированием инфекционного процесса присоединяются симптомы общей интоксикации. На ранних стадиях патологического процесса значительно, непропорционально клиническим проявлениям, возрастает уровень лейкоцитов в крови до 80 Г/л, в большинстве случаев колеблясь от 20 до 30 Г/л. При прогрессировании отека отмечается сгущение крови. Накопление бактериальных токсинов ведет к высвобождению свободных жирных кислот, приводя к сапонификации и гипокальциемии. Развиваются тяжелый электролитный дисбаланс, тахикардия, аритмия, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, а также изменения психического статуса, что предвещает неизбежный неблагоприятный исход.

Лечение

После постановки диагноза некротического фасциита назначение терапии должно быть быстрым и решительным. Проводятся общая детоксикационная терапия, коррекция электролитного баланса и других гематологических нарушений. Хотя антибиотико-терапия — важное дополнение, хирургическая обработка является первостепенной терапией некротического фасциита.

Откладывание хирургического вмешательства до стабилизации состояния пациентки или до получения эффекта от действия антибиотиков является недопустимым — эта задержка только способствует усугублению течения процесса. Применение лишь антибиотикотерапии, либо ее сочетание с простым разрезом и дренажом, в большинстве случаев является недостаточным.

Хирургическая обработка должна быть обширной. Сначала кожа и подкожная клетчатка осторожно отсепааровываются от фас-

ции, которая имеет характерный сероватый оттенок с наличием множественных локальных тромбов. При достижении здоровой ткани может наблюдаться небольшое кровотечение. Фасция вскрывается путем разволокнения. Осмотр и хирургическая обработка нижележащей мышцы при мионекрозе обязательны. Область обработки часто может быть значительно расширена, включая низ живота, бедра и вульву. Вовлечение в процесс верхней трети влагалища и широких связок может привести к необходимости проведения интраабдоминальной ревизии и гистерэктомии. Рекомендуется использование окраски по Граму для идентификации бактериальной флоры в множественных посевах из краев хирургической раны, а также продление хирургической обработки до 1-2 см вокруг краев потенциально кровоточивых тканей. Заживление вторичным натяжением достигается отсрочкой первичного натяжения или кожным лоскутом.

Антибиотикотерапия должна включать широкий спектр грам-положительных кокков, грамотрицательных кишечных бактерий и анаэробов. В настоящее время для терапии рекомендовано сочетание аминогликозидов и клиндамицина или аминогликозидов и метронидазола. Препаратами выбора в лечении раневой инфекции являются представители Р-лактамов антибиотиков и фторхинолонов. Однако массивное нарушение гомеостаза приводит к несоответствию дозировок и потенциальной нефротоксичности у септических больных. Это делает аминогликозиды менее приемлемыми, чем более новые доступные антибиотики. Вместо аминогликозидов могут использоваться III поколение цефалоспоринов или азтреонам, исключая препараты, способствующие повышению кровоточивости, которая является патогномоничной для септических пациенток. Также потенциально приемлемо использование расширенного спектра действия пенициллинов или ингибиторов бета-лактамаз.

Мионекроз

Проникновение инфекции к фасциальному слою может привести к мионекрозу. Мионекроз может являться следствием развития некротического фасциита либо быть первичным патологическим процессом, особенно при наличии обширной травматизации и омертвления прилежащих тканей, что часто происходит при небрежном и длительном ведении второго периода родов.

Этиология

Обычно микроорганизмом, являющимся причиной мионекроза, выступает *Clostridium perfringens*, возбудитель газовой гангрены. Однако описаны редкие случаи ассоциаций этого микроорганизма с другими видами *Clostridium*, газообразующими колибациллами и разновидностями *Bacteroides*.

Клиника

Хотя симптомы могут появляться в промежутке от одного часа до нескольких недель после эпизиотомии, обычно это происходит на 1-4-й день после родов. Как и при некротическом фасциите, первым признаком заболевания является выраженный болевой синдром. Однако, в отличие от некротического фасциита, изменение цвета кожных покровов от нормально белого до темно-коричневого и, в конечном счете, возникновение некроза происходит довольно быстро. Также, в отличие от некротического фасциита, глубокие общие нарушения появляются вскоре после появления болей и иктеричности, т. е. в течение нескольких часов. Несмотря на тяжелое состояние, пациентка остается ориентированной в пространстве и времени. Крепитация при пальпации в ранних стадиях процесса наблюдается редко, но газовые пузырьки с легкостью обнаруживаются при рентгенисследовании. Иногда маленькие пузырьки могут быть обнаружены при исследовании краев раны.

Тактика ведения

Терапия заключается в массивной хирургической обработке с удалением некротизированных тканей острым путем. Это должно сопровождаться открытым дренированием, исключая смыкания краев раны. Очень важна адекватная антибиотикотерапия с использованием высоких доз пенициллина (до 20 млн ЕД/сут) в сочетании с внутривенными инфузиями; при непереносимости пенициллинов — с использованием тетрациклинов. Как продолжение терапии с внушительным положительным эффектом рекомендуется применение гипербарической оксигенации. Однако гипербарическая оксигенация не должна заменить хирургическую обработку и антибиотикотерапию. Использование поливалентной сыворотки спорно, так как указанные бактерии продуцируют множество токсинов, которые не входят в эту вакцину. Также высок риск возник-

новения реакций гиперчувствительности. Поэтому большинство клиник отказались от использования вакцин.

Так как *Clostridium perfringens* — спорообразующий микроорганизм, в целях профилактики внутрибольничной инфекции должным образом необходимо проводить стерилизацию операционных помещений и инструментария. Холодная стерилизация может оказаться недостаточной, поэтому рекомендуется тепловая или долгосрочная газовая стерилизация.

Перинеальные абсцессы

Перинеальные абсцессы являются нетипичными осложнениями эпизиотомий или разрывов, осложняющих роды. Предрасполагающими факторами могут быть инфицированные гематомы, недиагностированные раны прямой кишки и даже медиолатеральные эпизиотомии, проходящие через проток бартолиновой железы. Однако крайне редки случаи этого осложнения при отсутствии ранений кишки. Любая недиагностированная травма прямой кишки потенциально приводит к образованию абсцесса или свища. Поэтому каждая эпизиотомия или ушивание разрывов должны сопровождаться тщательной ревизией прямой кишки, чтобы убедиться в ее целостности. Такие абсцессы клинически проявляются достаточно поздно — на 5-10-й день послеродового периода.

Клиника

Пациентки отмечают лихорадку, незначительные боли внизу живота, вздутие, что позволяет заподозрить развитие эндометрита, но прежде всего следует исключить перинеальный абсцесс. Поверхностная пальпация живота непоказательна для исключения абсцесса, поскольку обширная инфицированная гематома и абсцесс могут распространяться ретроперитонеально в верхние отделы живота. Необходима бережная ректальная пальпация для исключения скрытого хирургического шва, локальной флюктуации или местного уплотнения.

Тактика ведения

При обнаружении абсцесс или инфицированная гематома должны быть вскрыты, эвакуированы и оставлены открытыми для заживления вторичным натяжением. Предпочтительна активная дренажная система; однако использование тампонов приемлемо

при их частой (не реже, чем ежедневно) смене в целях уменьшения риска развития токсического шока. При наличии общих симптомов необходимо использование антибиотиков широкого спектра действия с учетом всех влагалищных патогенов, включая грам-положительные кокки и анаэробы. Чаще всего недиагностированные перинеальные абсцессы заканчиваются формированием свищей.

Прямокишечно-влагалищные и прямокишечно-промежностные свищи

В современной акушерской практике ректовагинальные и ректоперинеальные свищи чаще являются результатом перинеальной инфекции, а не следствием затянувшихся родов и некроза при длительном сдавлении тканей промежности. Хотя сроки формирования свищей могут колебаться от 4-5 дней до 6 месяцев, наиболее часто это наблюдается в течение 2-6 недель после родов.

Клиника

Ранними признаками, предупреждающими о возможном формировании свища, являются продолжающиеся боли в области промежности на фоне нормального заживления, хроническое серозно-кровянистое или гнойное отделяемое из области эпизиотомии или наличие необъяснимой персистирующей субфебрильной лихорадки. При формировании ректовагинального свища размером до 1 см эти симптомы могут носить непостоянный характер, как при фекальном загрязнении влагалища или хронически текущем вагините, тогда как при больших размерах свища выраженность симптоматики становится более очевидной.

Ректоперинеальные свищи более трудны для диагностики. Часто в промежности будет присутствовать небольшой свищевой ход. Хотя обычно он идет по средней линии при срединной эпизиотомии или в ягодичную область после медиолатеральной эпизиотомии. Некоторые свищевые ходы заканчиваются в областях, удаленных от места первичного разреза. Классические проявления включают периодическую диспареунию, жалобы на наличие небольшой папулы или уплотнения на промежности с появлением небольшого количества грязноватого отделяемого.

Тактика ведения

Вопрос о времени восстановления ректовагинальных свищей остается спорным. Раньше хирурги предлагали отсрочку лечения не менее 6 месяцев после диагностики свища для адекватной редукции воспаления, надлежащей реваскуляризации и уменьшения возможности инфицирования. Однако сегодня точно известно, **что** не так важен временной фактор, как физикальные данные перед восстановлением. Так, наличие продолжающейся эритемы, уплотнения и скрытой инфекции почти всегда обрекают попытки восстановления свища на неудачу, тогда как отсутствие вышеперечисленной симптоматики обуславливает возможность раннего хирургического вмешательства, гарантируя безопасную и успешную коррекцию. После первичной диагностики маленький свищевой ход может быть обработан нитратом серебра или другими антисептиками для улучшения самостоятельного заживления.

Использование длительно рассасывающегося шовного материала, проктоскопическое удаление пенетрирующих швов способствуют заживлению свищей. Шов на слизистой прямой кишки может быть диагностирован при классической пальпации ее поверхности. Большие свищи требуют местных гигиенических процедур для обеспечения первичного заживления. Хирургическое восстановление может **быть** предпринято **при** условии полного отсутствия уплотнения и наличия адекватной грануляционной ткани. Предоперационное применение смягчителей стула и местных клизм способствует уменьшению любого напряжения, которое может возникнуть по линии шва при контакте с фекальными массами и затрудненной дефекации. Интраоперационная антибиотикотерапия, как сообщалось, позволяет предотвратить развитие инфекций в послеоперационном периоде и избежать неудачи при хирургической коррекции.

Хотя методы хирургического восстановления ректовагинальных свищей описаны в литературе в достаточном количестве, успешный исход операции обусловлен не столько выбором метода, сколько опытом хирурга и тщательностью выполнения хирургической техники. Присущая любой хорошей хирургической коррекции послойная мобилизация тканей позволяет избежать давления на линию шва. Крайне важным для гарантии адекватного заживления и для иссечения деваскуляризированной ткани, обеспечивающей должное кровоснабжение заживающей поверхности, является использование широкого разреза даже для небольшого свища. При

этом рекомендуется применение ареактивного рассасывающегося шовного материала с наименьшим диаметром нити. Не рекомендуется использовать бескислородные методики, такие как «восьмерка» или изолирование шва. Независимо от расположения ректовагинального свища, необходимо избегать нарушения целостности наружного анального сфинктера.

Ректоперинеальный свищ может иметь весьма замысловатый ход в тканях промежности перед выходом на кожу. Попытки уточнить направление свищевого хода метиленовым синим или другими подобными красителями заканчивались неудачей, так как эта манипуляция может вести к визуализации ложных протоков и, в дальнейшем, к неполному иссечению свищевого хода. После идентификации ректального конца свищевого хода при помощи проктосигмоидоскопа производится широкое эллиптическое иссечение, используя циркумферентный разрез вокруг предварительно найденного ректального начала свища. Слизистая оболочка прямой кишки должна быть ушита послойно, с использованием ареактивного, с наименьшим диаметром рассасывающегося шовного материала. Ткани промежности послойно восстанавливаются — так, как это делается при перинеоррафии. При неполном иссечении свищевой ход может образоваться вновь.

Иногда перинеальные и вагинальные свищи после родов образуются у пациенток с воспалительными заболеваниями кишечника (например, с болезнью Крона). Поскольку хирургическое иссечение таких свищей обычно неэффективно и ведет к большему воспалению и множественным свищам, следует различать те, которые являются результатом воспалительных заболеваний кишечника, от тех, что являются следствием инфицирования эпизиотомии.

Большинство кишечно-влагалищных свищей образуются в верхних отделах влагалища выше места эпизиотомии. Проводится проктоскопическое исследование для исключения швов, как причины образования новых свищевых ходов. При наличии заболевания кишечника воспалительного характера, как этиологического фактора формирования свищей, проводится терапия с использованием местных гигиенических процедур, стероидов, а также лечение основного заболевания кишечника.

Синдром токсического шока

Хотя синдром токсического шока (СТШ) является заболеванием, зачастую связанным с менструальным циклом, в последнее

время все чаще встречаются сообщения о случаях СТШ, причинно не связанных с *mensis*. СТШ ассоциируется с родами через естественные пути, кесаревым сечением и инфицированными эпизиотомиями. Развитие данного синдрома связывают с *Staphylococcus aureus*, хотя значительное количество людей являются носителями этого микроорганизма. Поэтому наблюдается вариабельность восприимчивости к этой инфекции. Доказано, что нарушения местного характера, обусловленные шовным материалом или особенностями хирургического ушивания, способствуют увеличению уровня токсинов и их системному распространению, а нарушение естественных иммунных барьеров (таких как кожа и слизистые), а также других иммунных механизмов облегчают системную диссеминацию токсинов.

Необходимо тщательное обследование родильниц с целью обнаружения источника инфекции. При наличии гематомы под пузырно-маточной складкой брюшины после кесарева сечения производится ее дренирование, осуществляется расширение шейки матки для свободного отхождения лохий при субинволюции матки; эпизиотомия также должна быть вскрыта. Большинство хирургических ран, инфицированных токсин-продуцирующим *Staphylococcus aureus*, не имеют каких-либо признаков инфекции и потому могут быть пропущены. Терапия назначается с учетом выявленного возбудителя, в том числе и токсин-продуцирующего *S. aureus*, из любой хирургической раны — в частности, и из эпизи-отомии. Проводится широкая хирургическая обработка раны с иссечением некротизированных тканей.

У родильниц синдром токсического шока может развиваться в течение от 12 часов до 8 недель после родов. Раннее развитие шока в послеродовом периоде наблюдается в первые 12 часов. В течение первых суток после начала наиболее важными симптомами являются высокая, несоответствующая каким-либо другим клиническим проявлениям лихорадка, диарея, эритематозные высыпания на коже и слизистых, включая слизистые полости рта и влагалища. Изменения лабораторных показателей включают чрезвычайно высокий лейкоцитоз с относительным увеличением незрелых форм нейтрофилов, тромбоцитопению. С прогрессированием шока в конечном итоге у пациентки развиваются тяжелая олигурия, синдром дыхательных расстройств и гипотония. Может развиваться миокардит и кардиальный шок. При подозрении на синдром токсического шока поддерживающая терапия должна включать клинико-лабораторный мониторинг и респираторную поддержку.

Рекомендуется использование системных антибиотиков — в частности, с бета-лактамазной устойчивостью.

Хотя синдром токсического шока встречается редко в послеродовом периоде, серьезность этого осложнения, связанного с высоким уровнем материнской смертности, требует своевременной диагностики и интенсивной адекватной терапии. В заключение следует отметить, что поскольку возможно внутрибольничное распространение инфекций, крайне важно соблюдение правил асептики и антисептики, особенно при подозрении на синдром токсического шока.

Пудендалные инфекции

Использование анестезии перед выполнением эпизиотомии — неотъемлемая часть современной акушерской практики. При отсутствии эпидуральной анестезии блокада парацервикальных и пудендалных нервов играет важную роль в уменьшении боли при родах. Развитие инфекции после использования таких блокад наблюдается редко, хотя возможно попадание небольшого количества бактерий в свободную рыхлую соединительную ткань, окружающую пудендалные нервы. Инфекция распространяется латерально к седалищным буграм и кзади к крестцу. Бактерии распространяются по нервам пояснично-крестцового сплетения и внутренней запирающей мышце на бедро или выше под подвздошной мышцей в ретроперитонеальное пространство. Мышцы тазового дна ограничивают генерализацию инфекции, изолируя ее глубоко между мышечными слоями, затрудняя тем самым диагностику. Фактором, способствующим распространению инфекции, является присоединение влагалищной микрофлоры.

Доминирование инфекционного процесса слева наводило некоторых на мысль о правильности выполнения пункции и проколе сигмовидной кишки с обильным загрязнением этого пространства. С другой стороны, также может произойти неосторожный прокол пудендалной артерии с формированием гематомы в очаге инфицирования. Доминирующую левостороннюю локализацию процесса можно объяснить, во-первых, относительной легкостью выполнения процедуры введения иглы в правую сторону пациентки правой рукой врача и, во-вторых, относительным неудобством выполнения того же слева, чем, возможно, обусловлен большой процент сосудистых повреждений слева с последующим инфицированием.

Эти инфекции могут проявляться как в течение первых часов после родов, так и в период до 11 дней после них. Наиболее постоянным симптомом являются сильные боли в бедре, ограничивающие

объем движения и перемещение. Эти боли могут наблюдаться до начала лихорадки и других симптомов, заставляя врача думать о неврологическом повреждении. Поскольку на ранней стадии инфекционный процесс локализуется глубоко в мышечном слое, выявить его можно лишь при клиническом обследовании. Так, при исследовании можно обнаружить паравагинальное размягчение и флюктуацию при нормальных размерах матки и шейки. В большинстве случаев определяются эритема и крепитация в области ягодиц, флангов или бедер. На рентгеновском снимке затронутого бедра может быть видно формирование газовых пузырьков, но не всегда. Использование компьютерной томографии более эффективно в идентификации границ «жидкость-ткань» позади *m. gluteus*. Хотя уровень лейкоцитоза может быть чрезвычайно высоким, как при любом гнойном процессе, у некоторых пациенток не определяются какие-либо отклонения в гемограмме.

Наиболее часто встречающимся микроорганизмом при этих инфекциях является *E. coli*, но анаэробы так же, как и другие бактерии, играют важную роль в развитии этого патологического процесса. Абсолютно необходимым является назначение антибиотиков широкого спектра действия при подозрении на распространение инфекции ретросиновиально по *m. gluteus* и *m. psoas*. Ранняя диагностика и терапия позволяют сократить сроки течения болезни и избежать формирования абсцесса. При поздней диагностике развитие абсцессов происходит более чем у 80% пациенток. При диагностировании абсцесса необходимо предотвратить развитие других осложнений, таких как кровоизлияние, параплегия, а также сепсис с летальным исходом.

Выводы

1. Инфекционные осложнения при эпизиотомии возникают, согласно статистическим данным, от 0,2 до 4,0%.
2. Бактериологические исследования показывают, что микрофлора у пациенток представлена стрептококками, стафилококками, кишечной палочкой и анаэробными бактериями, включая как *Bacteroides fragilis*, так и другие разновидности рода *Bacteroides*. Установлена также роль других бактерий, включая грамотрицательные кишечные бактерии (включая *E. coli* и *Klebsiella*), *Pepto-coccus* и *Aerobacter*. Описаны редкие случаи ассоциаций *Clostridium perfringens* с другими видами *Clostridium*, газообразующими колибациллами и разновидностями *Bacteroides*.
3. Лечение простых инфекций при эпизиотомии проводится по общим принципам, как при других раневых инфекциях.

10.3. ПОСЛЕРОДОВЫЕ МАСТИТЫ

Мастит — воспаление паренхимы и интерстициальной ткани молочной железы (МЖ), Мастит следует отличать от других воспалительных заболеваний кожи, подкожной клетчатки МЖ (фурункул, карбункул, абсцесс, флегмона, рожистое воспаление), объединяемых понятием парамастита.

Острые маститы в основном (82-87% случаев) встречаются в послеродовом периоде у кормящих женщин. Несмотря на значительные успехи профилактической медицины в борьбе с неспецифической хирургической инфекцией, лактационный мастит продолжает занимать видное место как в гнойной хирургии, так и в практике акушера-гинеколога.

Проблема лактационных маститов в некоторой мере является «скрытой», так как данные о частоте этого заболевания значительно расходятся в различных источниках. В официальной статистике проблема практически отсутствует как таковая: в Украине за 2004-й год в акушерских стационарах зарегистрировано всего 3 случая гнойного мастита. По данным специальной хирургической литературы, лактационные маститы (ЛМ) составляют 77-99% случаев неспецифического мастита, а все формы ЛМ — от серозной до деструктивных — имеют место у 2% женщин за период беременности и кормления грудью. Чаще официально регистрируются гнойные формы маститов, требующие специального хирургического лечения. Инфильтративный и серозный маститы, которые в большинстве случаев успешно лечатся консервативно, зачастую даже не регистрируются. По данным В.И. Оскреткова (2001), острый ЛМ в 84% возникает у пациенток в возрасте 17-30 лет, причем 80% из них — первородящие.

Анатомия молочной железы. Форма, размер, положение МЖ широко варьируют в пределах физиологической нормы и зависят от возраста женщины, фазы менструального цикла, телосложения, состояния репродуктивного здоровья, кроме того, они изменяются во время беременности и лактации. МЖ имеют дольчатое строение: доли, разделенные междольковыми соединительнотканными промежутками, состоят из 20-40 долек, каждая из которых, в свою очередь, состоит из нескольких десятков альвеол — морфофункциональных единиц МЖ (рис. 10.1). Пузырек альвеолы выстлан однослойным железистым эпителием и имеет выводной проток. Выводные протоки альвеол, соединяясь в более крупные, долевы протоки, открываются на вершине соска. Приблизительно в облас-

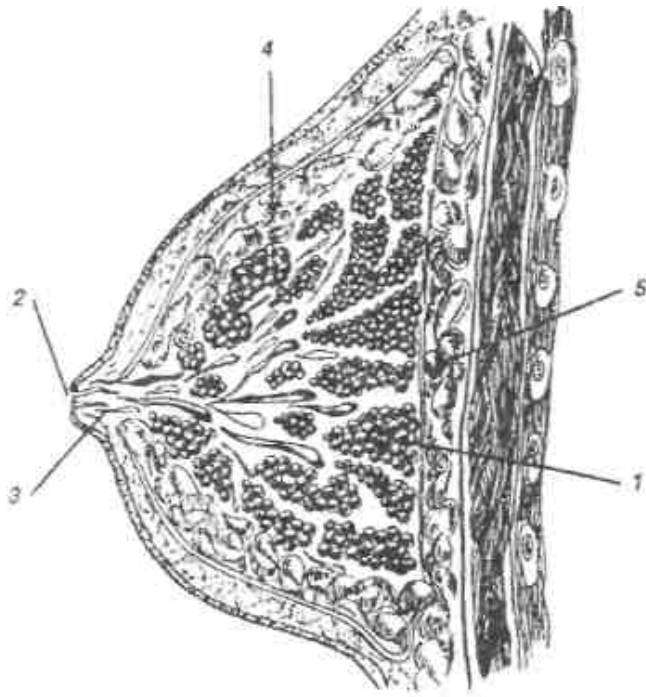


Рис. 10.1. Женская грудь
(сечение через сосок):
1 — доли железистого тела;
2 — сосок;
3 — млечные протоки;
4 — жировая капсула;
5 — ретромаммарное
пространство

ти границы ареолы протоки имеют расширения (млечные синусы). Кроме того, как в подкожной жировой клетчатке, так и вокруг железистой ткани располагается жировая ткань, количество которой в МЖ индивидуально и в большой степени, наряду с развитием железистых долек, определяет размер и форму МЖ. Соединительнотканые тяжи, поддерживающие МЖ (связки Купера), являются продолжением междольковых перегородок. Они проходят от передней поверхности МЖ к поверхностной фасции, глубоким слоям кожи и ключице.

Основные регионарные группы лимфатических узлов (ЛУ): аксиллярные, подключичные, окологрудные (по ходу внутренней грудной артерии), грудные (между большой и малой грудными мышцами), надключичные. Возможен также отток лимфы в сторону, противоположную МЖ, — к ЛУ верхнего отдела влагалища прямой мышцы живота, к диафрагмальным ЛУ, поверхностным парастернальным и поддиафрагмальным ЛУ.

Физиология лактации. Основная физиологическая функция МЖ — синтез и выделение молока для кормления ребенка. Со второго триместра беременности начинается секреция молозива, представляющего собой мутноватую жидкость, богатую белками и бедную жирами. В нем отмечается наличие клеток, называемых тельцами Донне. По своему составу молозиво больше походит на сыворотку, чем на молоко. Выработка молозива коррелирует с раз-

растанием железистой ткани и изменениями, вызванными пролактинем (ПРЛ) и другими гормонами.

Продолжительность лактации у женщины в норме колеблется от 5 до 24 месяцев, а продуцируемое количество молока колеблется от 600 до 1300 мл в сутки. Максимальная секреция молока достигается к 6-12 дням послеродового периода, затем отмечается период стабилизации, в течение которого количество выделяемого молока может обеспечить адекватное питание новорожденного в первые 3-6 месяцев послеродового периода.

Процесс подготовки МЖ к выработке молока называется лактогенезом, а процесс поддержания лактации у кормящей женщины называется лактопозом.

Лактогенез — это комплексный морфофизиологический процесс, включающий в себя совокупность изменений как протоков, так и альвеол МЖ во время беременности, и находящийся под контролем эндокринной и вегетативной нервной систем.

Изучение действия отдельных гормонов, влияющих на развитие МЖ и лактацию, показывает, что стероидные гормоны яичников и плаценты, наряду с ПРЛ, гонадотропинами и плацентарным лактогеном (ПЛ), играют ведущую роль, в то время как остальные гормоны — лишь второстепенную.

Изменения МЖ при беременности развиваются постепенно и тесно связаны с уровнем синтеза и секреции гормонов. Вначале изменения грудной железы представляются следствием выраженного роста уровня гонадотропинов, эстрогенов, ПРЛ, к которым на поздних этапах присоединяется повышение уровня ПЛ, прогестерона и кортикостероидов. С наступлением родовой деятельности и непосредственно после родов наблюдается резкое повышение роли гормонов задней доли гипофиза.

ПРЛ участвует в процессе индукции и поддержания молочной секреции. Во время беременности рост уровня ПРЛ следует за ростом концентрации эстрогенов, при этом определение гормонов в крови и моче показало, что повышение уровня ПРЛ отмечается спустя 1-3 дня после роста уровня эстрогенов.

Секреция ПРЛ возрастает от 10-25 нг/мл до очень высоких концентраций: рост становится заметен в 8 недель беременности, и к сроку родов концентрация ПРЛ достигает 200-400 нг/мл. После родов базальный уровень сывoroточного ПРЛ очень высок у всех женщин, но спустя 48 часов концентрация гормона понижается, опускаясь до 100 нг/мл. Сосание вызывает резкое повышение уровня ПРЛ, что является очень важным механизмом инициации выработки молока. До 2-3-х месяцев после родов базальный уровень

ПРЛ составляет в среднем 40-50 нг/мл, повышаясь в 10-20 раз после кормления.

ПЛ — это полипептидный гормон, синтезируемый синцитиотрофобластом, выполняющий соматотропное, лактогенное и лютеотропное действия. ПЛ поступает в кровь матери, начиная с 6 недель беременности, и уровень его все время возрастает, достигая пика (около 6000 нг/мл) к сроку родов. ПЛ оказывает более слабое действие на МЖ, чем ПРЛ, тем не менее лактогенное действие этого гормона также имеет важное значение.

Гормон роста — полипептидный гормон, действующий на ткань МЖ в основном в комбинации с соматомединами (инсулиноподобными факторами роста). Интегральное действие заключается в усилении морфогенетических и анаболических процессов, выражающихся в синтезе нуклеиновых кислот и делении клеток. Активация метаболических клеточных процессов осуществляется посредством аденилатциклазы, с образованием цАМФ. Эффект гормона роста осуществляется также через взаимодействие с тиреоидными гормонами и инсулином.

Эстрогены. В физиологии лактации эти гормоны играют важную роль: эстрогены индуцируют структурные изменения в эпителиальной и соединительной ткани, характеризующиеся ростом кровоснабжения стромы; изменяют проницаемость капилляров; способствуют росту млечных протоков и их ветвлению. Высокие уровни эстрогенов индуцируют развитие альвеол.

Лактопоз — это процесс поддержания лактации после того, как лактация началась. Необходимым условием лактопоза являются происходящие во время беременности изменения железистой ткани. С морфологической точки зрения, это проявляется изменением соотношения эпителиальных, соединительнотканых и жировых компонентов, выражающимся уменьшением доли жировой ткани, отеком и уменьшением плотности соединительной ткани, усилением васкуляризации и гипертрофией альвеол и протоков.

Процесс лактопоза поддерживается во время кормления грудью посредством нейрогормональных рефлексов, приводимых в действие сосанием. Рефлекторная дуга начинается в чувствительных рецепторах сосков и ареол, откуда по спинномозговым путям сигнал поступает в гипоталамус. В гипоталамусе индуцируется продукция октапептидов (в основном окситоцина) и адено- и вазопрессина, которые поддерживают лактацию.

Выделение молока — процесс, обусловленный описанным выше нейроэндокринным рефлексом, в рамках которого ведущая роль принадлежит окситоцину и вазопрессину.

Эпидемиология маститов

Исторически послеродовой мастит был разделен на эпидемиологические и спорадические формы. В более ранней литературе мастит характеризовался как острый грудной аденит, в котором первичное инфицирование происходит в лактационных протоках. В этом случае возможно получение гнойного материала из протоков. Иногда несмежные доли в той же самой груди или доли в обеих МЖ инфицируются одновременно. Этот тип инфекции является эпидемическим и связан со стафилококковыми вспышками новорожденных.

Спорадический послеродовой мастит характеризовался как острый грудной целлюлит. Эта инфекция отличается интенсивным воспалением междолевой соединительной ткани. Получение гноя из протоков обычно невозможно. Входными воротами для бактерий, как предполагалось, являются трещины сосков. Эта форма мастита — наиболее частая, с которой мы сталкиваемся сегодня.

Мастит развивается у 2-5% лактирующих женщин. Точно определить его причину трудно. Выявляемость этого заболевания различная у разных исследователей. Во-первых, некоторые авторы включают застой молока и другие неинфекционные состояния в пределах этого определения, что другие не делают. Во-вторых, частота мастита, кажется, недооценена, потому что многие случаи не сообщаются врачам: до 50% женщин с очевидной грудной инфекцией не обращаются за медицинской помощью.

Острый мастит может развиваться в любое время при кормлении грудью, но в основном это происходит в течение первого месяца постнатального периода. Средний интервал между заболеванием и инфицированием — 5,5 недели, с диапазоном от 5 дней до 1 года. Большинство исследователей указывают на пик проявления инфекции во время 2-3-й недели постнатального периода.

Острый мастит — это прежде всего болезнь постнатального периода, но может развиваться и в антенатальном периоде. Это объясняется значительными анатомическими и физиологическими изменениями, происходящими в МЖ во время беременности (они описаны выше), а также началом секреции молозива уже в этот период. Основным условием развития мастита, безусловно, является инфицирование. Клинически мастит беременных отличается от лактационного не столь быстрым развитием и отсутствием зависимости от регулярного «опорожнения» МЖ.

Многие факторы рассматриваются как предрасполагающие к маститу, но только два из них, по нашему мнению, являются веду-

щими: застой молока и инфекция. Thomsen и др. изучили причины лактостаза и неинфекционные воспалительные заболевания МЖ и пришли к выводу о необходимости продолжения грудного вскармливания при лактостазе и начальных стадиях мастита. Неинфекционный мастит прогрессировал в инфекционный или абсцесс только в 4% случаев, если регулярное опорожнение МЖ продолжалось. Прогрессия в инфекционный мастит была замечена в 79% случаев при отказе от грудного вскармливания. Возможно, этот эффект предрасположенности к лактостазу объясняет высокую заболеваемость маститом в первые недели после родов, когда отток молока особенно затруднен.

Источником инфекции при маститах являются бациллоносители, больные со стертыми формами гнойно-воспалительных заболеваний; резервуаром инфекции служат воздух лечебных учреждений, предметы ухода, белье, верхние дыхательные пути обслуживающего персонала. Следует отметить, что прогноз при внутрибольничном заражении тяжелее, чем при внебольничном, что связано с повышенной резистентностью и вирулентностью больничных штаммов стафилококков.

Схема эпидемической цепи внутрибольничной инфекции в родильных стационарах следующая: источник инфекции — пути передачи — восприимчивый организм. Предлагаемая схема распространения внутрибольничной инфекции, инфицирования МЖ родильниц и развития мастита довольно четко и убедительно с учетом количественных характеристик демонстрирует роль госпитальной инфекции в развитии мастита.

Интересные и очень важные, с эпидемиологической точки зрения, данные привел Л.Н. Гранат еще в 1977 году. Методом фа-готипирования доказано различие штаммов стафилококков, вызывающих послеродовые воспалительные заболевания и мастит. Но при сравнительном бактериологическом анализе возбудителей гнойничковых заболеваний новорожденных (пиодермия, конъюнктивит) и мастита родильниц выявлена полная идентичность штаммов стафилококков — основных возбудителей неспецифических воспалительных заболеваний среди этих пациентов. Обнаружена идентичность стафилококков, высеянных из полости рта, носа новорожденных и выделенных из сосков матери. При этом установлено увеличение степени бактериальной обсемененности сосков после кормления. Сроки внутрибольничного инфицирования новорожденных и возникновения мастита различны. Данный факт также говорит о том, что непосредственным источником инфекции при мастите является новорожденный, который может быть как

бациллоносителем, так и больным с теми или иными воспалительными заболеваниями полости рта, зева, носоглотки.

Входными воротами для микроорганизмов служат чаще всего трещины сосков, возможно также интраканаликулярное проникновение инфекции при кормлении грудью или сцеживании молока; реже наблюдается распространение инфекции гематогенным и лимфогенным путями из эндогенных очагов инфекции. От 25 до 31% всех маститов развиваются при наличии трещин сосков. Число случаев обнаружения трещин сосков у кормящих составляет 23-65% , тогда как мастит у родильниц возникает в 3-6% случаев. Тем не менее профилактика трещин сосков у родильниц служит одновременно профилактикой ЛМ.

Чрезвычайно важным фактором в возникновении ЛМ, как уже говорилось, является застой молока с инфицированием его патогенными микроорганизмами. При застое увеличивается количество бактерий в молоке и молочных ходах. Свернувшееся молоко подвергается молочнокислому брожению, что приводит к разрушению эпителия, выстилающего молочные ходы и альвеолы. При повышении давления в МЖ в ней нарушается кровообращение, возникает венозный застой. С развитием отека межуточной ткани понижается ее устойчивость к патогенным микроорганизмам, что создает хорошие условия для развития инфекции.

Снижение устойчивости тканей к инфекции в силу указанных выше причин, а также снижение общей сопротивляемости организма женщины, ослабленной родами, авитаминозами, сопутствующими воспалительными заболеваниями, создают благоприятные условия для развития мастита.

Микробиология. Основной микроорганизм, вызывающий послеродовой мастит — *Staphylococcus aureus*. Эта бактерия может быть обнаружена приблизительно у 70% женщин с маститом. Следующий наиболее часто встречаемый инфекционный агент — *Staphylococcus epidermidis*, который можно высеять приблизительно в 25% случаев. Большинство этих инфекций устойчивы к пенициллину.

Менее часто встречаемые микроорганизмы: *beta-hemolytic streptococci*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas picetti*, *Bacteroides*, *mycobacteria*, *Actinomyces*. Анаэробы определяются более часто у пациенток с гнойным процессом. Даже в этой ситуации, однако, *staphylococci* преобладает.

Новорожденный обсеменяется *staphylococci* сразу после рождения в результате близкого контакта с матерью или взаимного загрязнения в помещениях послеродового отделения. Некоторые

исследователи демонстрировали факты инфицирования стафилококком новорожденных персоналом детского отделения.

Хирургическая классификация маститов:

I. По причине заболевания:

1. Неспецифический.
2. Специфический.

II. По функциональному состоянию МЖ:

1. Лактационный.
2. Нелактационный.

III. По течению воспалительного процесса:

1. Острый.
2. Хронический,

IV. По распространенности процесса:

1. Ограниченный.
2. Диффузный.

V. По характеру воспаления:

1. Серозный.
2. Инфильтративный.
3. Гнойный:
 - а) абсцедирующий;
 - б) инфильтративно-абсцедирующий;
 - в) флегмонозный;
 - г) гнойно-некротический.
4. Гангренозный.

VI. По локализации и глубине поражения:

1. Поверхностный:
 - а) подкожный;
 - б) субареолярный.
2. Глубокий:
 - а) интрамаммарный;
 - б) ретромаммарный.

Клиника, диагностика

Диагноз мастита, казалось бы, не представляет затруднений. Но это касается процесса как такового, а лечебная тактика при различных фазах течения воспалительного процесса строго дифференцирована. Своевременная диагностика ранних форм мастита и своевременно начатое лечение позволяют в большинстве случаев добиться обратного развития процесса, предупреждают переход его в гнойную, деструктивную фазу.

Маститы классифицируют по патологоанатомическим и клиническим признакам. Патологоанатомическая классификация предусматривает выделение галактофорита, паренхиматозного и интерстициального мастита. Две последние формы, встречающиеся только в комбинации друг с другом, разграничить на основании клинических данных не представляется возможным (рис. 10.2).

Острый воспалительный процесс в МЖ необходимо отличать от острого застоя молока. Причинами последнего являются аномальное строение соска, неправильное прикладывание ребенка, недостаточное развитие молочных протоков у первородящих женщин. При остром застое молока опухолевидное образование соответствует контурам долек МЖ; уплотнение в МЖ достаточно подвижное, с четкими границами, бугристой поверхностью, безболезненное. При надавливании на это образование молоко выделяется свободно, сцеживание его безболезненно. Уплотнение определяется на фоне болезненности и напряженности всей железы. После сцеживания женщина ощущает облегчение.

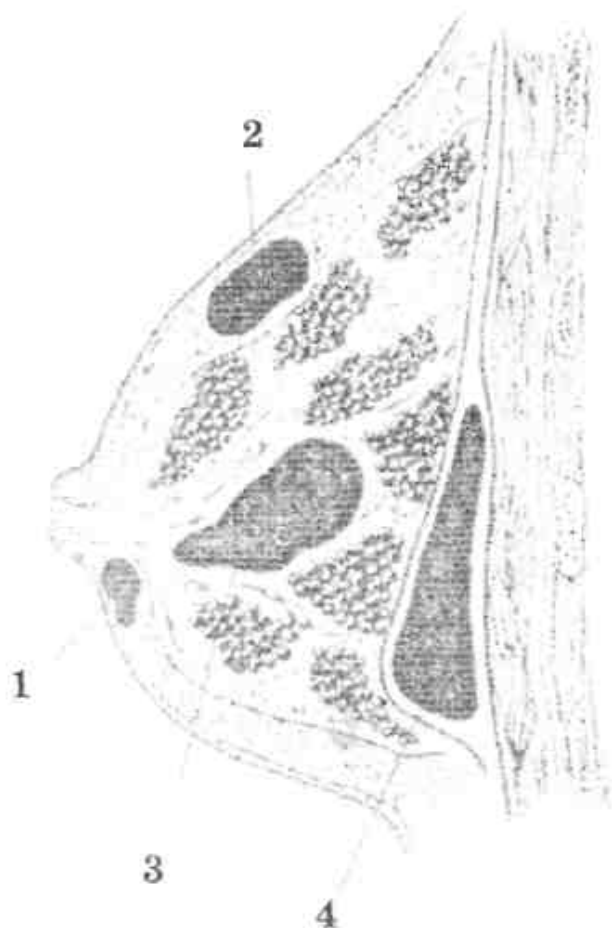


Рис. 10.2, Локализация
гнойников **при**
абсцедирующем мастите:
1 — субареолярный;
2 — подкожный;
3 — интрамаммарный;
4 — ретромаммарный

Общее состояние организма женщины при остром застое молока ухудшается незначительно. Температура тела, клинические анализы крови чаще остаются нормальными, при исследовании секрета МЖ изменений не определяется. Однако в ряде случаев острый застой молока может сопровождаться лихорадкой, значительным повышением температуры. Острый лактостаз — процесс, как правило, двусторонний и развивается в период между 3-5 днями после родов, т. е. в сроки прилива молока.

Особенно трудно дифференцировать от острого застоя молока начальные формы мастита. При проникновении в ткань молочной железы гноеродной микрофлоры застой молока через 2-4 дня переходит в серозную стадию мастита. Заболевание начинается остро, с озноба, повышения температуры, потливости, слабости, ощущения разбитости, резких болей в железе. Грудь увеличивается в размере, пальпация ее становится болезненной, инфильтрат определяется нечетко. Сцеживание молока болезненно и не приносит облегчения. В крови наблюдается лейкоцитоз до **10-12** тыс., СОЭ ускорено до 20-30 мм/ч. При несвоевременно начатом лечении через 3-6 дней процесс может перейти в инфильтративную фазу, которая характеризуется большей выраженностью клинических признаков воспаления, тяжестью общего состояния больной. Пальпируемое опухолевидное образование приобретает более четкие контуры. В крови наблюдается тенденция к моноцитозу и эозинофилии. У 80% больных температура тела повышается до 38,0-41,0 °С. Контактная термометрия выявляет повышение локальной температуры в МЖ у 78,8% больных от 35,7 до 36,9 °С (средняя температура кожи МЖ у здоровых женщин — 38,3 °С).

Переход начальных форм мастита в гнойную форму характеризуется усилением общих и местных симптомов воспаления, при этом выражены признаки гнойной интоксикации. Температура держится постоянно на высоких цифрах или приобретает гектический характер. Инфильтрат в железе увеличивается, гиперемия кожи нарастает, в одном из участков железы появляется флюктуация, которая еще раньше возникает при поверхностно расположенных гнойниках. В ряде случаев присоединяются явления лимфангоита, регионарного лимфаденита. Абсцессы могут локализовываться в поверхностных или глубоких отделах железы с распространением в ретромаммарное пространство.

Крайне тяжелое состояние больных наблюдается при гангренозной форме мастита: температура тела — до 40-41 °С; тахикардия — пульс до 120-130 уд/мин; МЖ резко увеличена в объеме; кожа ее отечная, с пузырями, наполненными геморрагическим со-

Глава 10

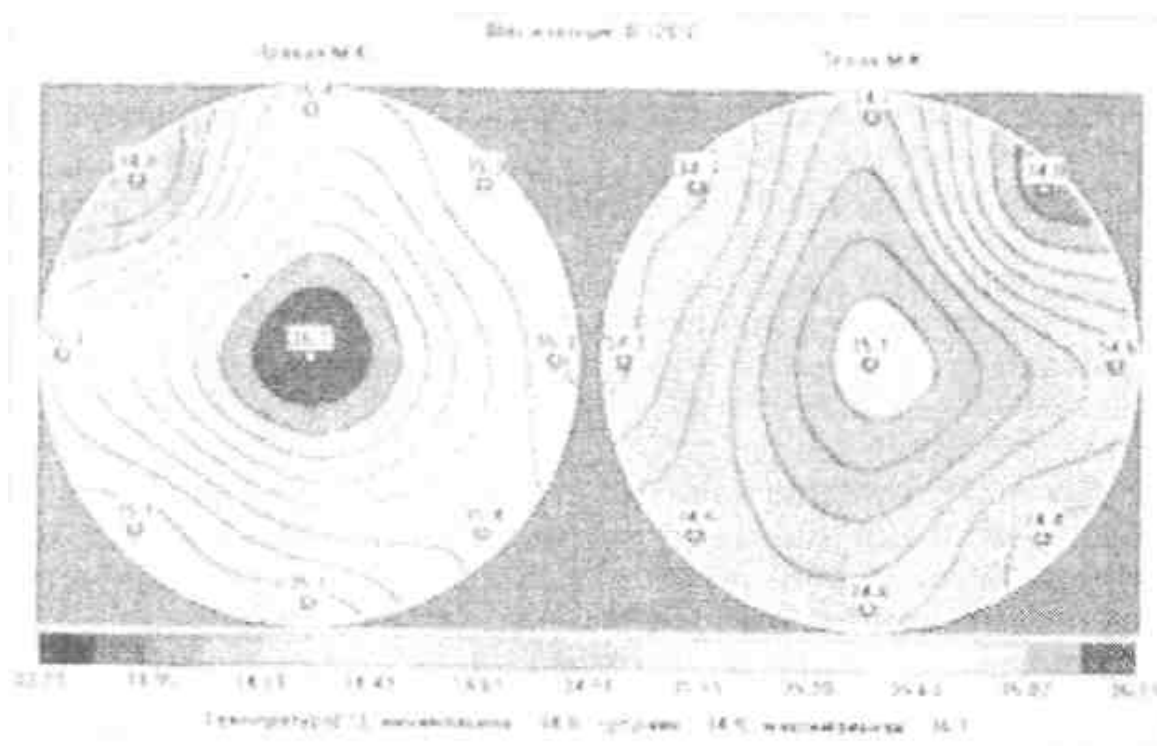


Рис. 10.3. Картина мастита на термограмме

держимым, с участками некроза; отечность распространяется на окружающие ткани; в крови высокий лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево и токсической зернистостью лейкоцитов; в моче определяется белок.

Наряду с выявлением клинических симптомов диагностики начальных форм мастита используют лабораторные методы исследования секрета МЖ. Секрет МЖ в норме характеризуется слабокислой реакцией (рН 6,8). Воспалительный процесс приводит к изменению кислотности молока в сторону увеличения рН, что связано с повышением активности щелочной фосфатазы.

Также для распознавания ранних и стертых форм ЛМ применяют УЗИ, тепловидение, термографию (рис. 10.3), а в отдельных случаях (в настоящее время крайне редко) — маммографию.

Лечение

«... Грудница стара, как человеческий род; многие миллионы женщин болеют ею, и с незапамятных времен врачи изошрялись в лечении ее, но в наше время, при блестящем рассвете хирургии, мы

не можем похвалиться полным умением лечить мастит» (Войно-Ясенецкий, 1956). Эта мысль, впервые высказанная 50 лет назад, не утратила своей актуальности и в наше время. Проблема лечения мастита по-прежнему представляется сложной и не решенной до конца, несмотря на простоту лечебных мероприятий и техники оперативного вмешательства; ошибки в лечении больных встречаются довольно часто.

Как только диагноз послеродового мастита уточнен, должна быть начата терапия антибиотиками, чтобы гарантировать оптимальный результат. Задержка лечения значительно увеличивает частоту формирования абсцесса.

Какие бы лечебные методы не применялись, необходимо соблюдать основной принцип: проводить лечение мастита с учетом фазности, стадийности процесса. На начальных стадиях показана комплексная консервативная терапия, в деструктивную фазу процесса — хирургическая операция с последующим лечением гнойной раны.

Лечение может проводиться или в амбулаторных условиях, или в стационаре, в зависимости от тяжести состояния пациентки. Системные признаки должны быть ограничены лихорадкой и умеренным недомоганием. В случае амбулаторного лечения повторный осмотр и оценка состояния пациентки обязательны в течение 24-48 часов. Если отсутствует положительная динамика как ответ на терапию антибиотиками, женщина должна быть госпитализирована.

Удалению из МЖ микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности, уменьшению застоя молока способствует продолжение кормления грудью.

Лечение послеродового мастита должно быть этиотропным, комплексным, специфическим и активным. Оно должно включать антибактериальные препараты, дезинтоксикационные и десенсибилизирующие средства, методы повышения специфической иммунологической реактивности и неспецифической защиты организма, при гнойном мастите — своевременное оперативное вмешательство.

Антибиотики являются основным компонентом в комплексной терапии послеродового мастита. Препаратами выбора следует считать полусинтетические пенициллины (оксациллин, амоксициллин, флемоксин солютаб, флемоклав). При наличии перекрестной аллергии назначаются макролиды, цефалоспорины (цефазолин, цефалексин, цефтриаксон (лендацин), цефотаксим). Цефтриаксон (лендацин), который относится к парентеральным цефалоспорином

III поколения, отличается необычными фармакокинетическими свойствами, в первую очередь длительным периодом полувыведения (8,5 часа), что позволяет использовать его в удобном режиме — 1 раз в сутки. Так же, как и другие цефалоспорины, лендацин хорошо переносится и используется во время беременности и лактации без каких-либо ограничений. Макролиды считаются сравнительно безопасными при беременности (за исключением рокситромицина), но в связи с проникновением в грудное молоко и отсутствием данных о влиянии на новорожденного их с осторожностью следует использовать в период лактации. Препараты обладают эффектом в отношении широкого спектра грам(+) и грам(-) бактерий, проникают внутрь фагоцитов и переносятся в очаг инфекции этими клетками. Макролиды создают высокие концентрации в тканях, намного превышающие концентрации в плазме. К макролидам мало чувствительны энтеробактерии и синегнойная палочка. Интерес к макролидам возрос в связи с введением новых препаратов, таких как азитромицин (сумамед), характеризующихся улучшенной фармакокинетикой, расширенным спектром действия и повышенной безопасностью по сравнению с эритромицином.

Необходимая продолжительность терапии антибиотиками не была установлена точно. Большинство исследователей рекомендуют лечение от 5 до 10 дней. После клинического выздоровления необходимо продолжить лечение еще 48 часов. Пациентки со стафилококковой бактериемией нуждаются в более длительном лечении. Распространение *staphylococci* может вести к формированию абсцессов в почках, костях и другим осложнениям. Кроме того, *S. aureus* — один из немногих организмов, способных к инфицированию нормальных сердечных клапанов, с развитием разрушительного острого бактериального эндокардита. Ввиду особой серьезности, стафилококковая бактериемия требует курс лечения от 10 до 14 дней. Если есть любое свидетельство метастазирования абсцесса или бактериального эндокардита, необходим более длительный курс терапии.

Рекомендуется использование стафилококкового бактериофага. Широко назначаются средства, повышающие иммунореактивность организма (энгистол, траумель), витамины, местное лечение компрессами. Физиопроцедуры широко применяются при лакто-стазе (ультразвук), трещинах сосков (терапевтический лазер). Не рекомендуется применять физиолечение в остром периоде мастита.

Несмотря на соответствующее управление маститом, переход в гнойно-деструктивные формы происходит в 4-10% случаев. Это осложнение требует незамедлительного хирургического вмеша-

тельства в хирургическом стационаре. Хирургический разрез и дренирование осуществляются в операционной под наркозом. Разрезы должны быть выполнены по естественным линиям кожи, параллельным ареолярному краю. Это обуславливает адекватный дренаж и лучший косметический результат, чем достигнутый радиальными разрезами, рекомендуемыми в прошлом. Дополнительно часть стенки абсцесса должна быть отправлена на патогистологию, так как формирование абсцесса может происходить параллельно с развитием злокачественного новообразования. После дренирования абсцесса рана должна быть хорошо промыта антисептиками и оставаться открытой. Разрезы, выполненные параллельно ареолярному краю по естественной линии кожи, обычно заживают с минимальным рубцеванием, даже когда заживление происходит вторичным натяжением.

Ранняя диагностика послеродового мастита позволяет быстро начать противовоспалительную терапию и минимизирует воздействие на мать и младенца. В послеродовом периоде должно быть тщательное наблюдение за кормящими, начинающийся мастит и лактостаз должны диагностироваться как можно раньше. Мерами и обязательными условиями профилактики являются соблюдение санитарно-гигиенического режима, своевременное выявление и санация очагов инфекции, соблюдение режима естественного грудного вскармливания, правильное прикладывание новорожденного к груди, внимательное и доброжелательное отношение медицинского персонала.

Выводы

1. Острые маститы в основном (82-87% случаев) встречаются в послеродовом периоде у кормящих женщин. Несмотря на значительные успехи профилактической медицины в борьбе с неспецифической хирургической инфекцией, лактационный мастит продолжает оставаться актуальной проблемой как в гнойной хирургии, так и в практике акушера-гинеколога.

2. Мастит развивается у 2-5% лактирующих женщин. Точно определить причину этого заболевания трудно. Входными воротами для бактерий чаще всего являются трещины сосков.

3. Острый мастит может развиваться в любое время при кормлении грудью, но в основном это происходит в течение первого месяца постнатального периода. Средний интервал между заболеванием и инфицированием — 5,5 недели. Возможно, предрасположенность

к лактостазу в первые недели после родов объясняет высокую заболеваемость маститом в этот период.

4. Основными причинами лактационного мастита являются: застой молока и госпитальная инфекция. Прекращать кормление грудью не рекомендуется, т. к. неинфекционный мастит прогрессирует в инфекционный или абсцесс только 4% случаев.

5. Ранняя диагностика послеродового мастита позволяет быстро начать противовоспалительную терапию и минимизирует воздействие на мать и младенца. В послеродовом периоде должно проводиться тщательное наблюдение за кормящими; начинающийся мастит и лактостаз должны диагностироваться как можно раньше.

6. Мерами и обязательными условиями профилактики являются соблюдение санитарно-гигиенического режима, своевременное выявление и санация очагов инфекции, соблюдение режима естественного грудного вскармливания, правильное прикладывание новорожденного к груди, внимательное и доброжелательное отношение медицинского персонала.

10.4. СЕПСИС И СЕПТИЧЕСКИЙ ШОК В АКУШЕРСТВЕ

В начале XXI века сепсис продолжает оставаться одной из самых актуальных проблем современной медицины в силу неуклонной тенденции к росту числа больных и стабильно высокой летальности, которую демонстрируют даже самые авторитетные отечественные и зарубежные клиники. В целом в Европе ежегодно регистрируется до полумиллиона случаев сепсиса.

При исследовании частоты сепсиса установлено, что только в США ежегодно регистрируется от 300 000 до 500 000 случаев летальных исходов, при которых погибает от 30 до 90% больных. При этом учитывается, что не все случаи заболевания своевременно и адекватно диагностируются.

В акушерстве частота гнойно-воспалительных и септических осложнений составляет от 5 до 26%.

Росту септических осложнений в акушерстве способствует увеличение удельного веса женщин с тяжелой экстрагенитальной патологией, индуцированной беременностью, гормональной и хирургической коррекцией шейки матки при невынашивании беременности, значительное увеличение процента абдоминального родоразрешения и нередко возникающая иммунодепрессия вследствие длительного приема некоторых лекарственных препаратов.

Необходимо помнить о физиологическом снижении иммунитета, характерном для беременных, на фоне которого даже незначительная родовая травма может привести к развитию септического осложнения.

До 1991 года существовало определение сепсиса, данное в 1986 году В.Г. Бочоришвили: «Сепсис — такая клинико-патологическая форма инфекционного заболевания, при котором на фоне тяжелого преморбидного состояния (рахит, диабет, травмы, патологические роды), либо из-за высокой вирулентности, большой инфекционной дозы, неестественного пути проникновения микробов, резистентность настолько сорвана, что микробные очаги воспаления из мест уничтожения микробов превращаются в места их бурного развития и источники повторных генерализаций».

Однако с развитием фундаментальных общебиологических представлений о реакции организма на повреждение, в том числе и инфекционное, изменился взгляд на природу сепсиса. Произошла постепенная трансформация понимания сути процесса: от ведущей и единственной роли инфекционного агента к признанию существенного значения реактивности макроорганизма. Согласно современным представлениям, в основе сепсиса лежит интегральное взаимодействие между микро- и макроорганизмом, определяемое индивидуальными особенностями последнего.

Можно выделить 3 ступени эволюции концепции сепсиса:

- I — сепсис приравнивается к инфекции;
- II — сепсис не всегда отождествляется с инфекцией;
- III — сепсис характеризуется как синдром системного воспалительного ответа не только на инфекцию, но и на экстремальные воздействия и агрессию — травму, ожоги, шоки, иммунодефицит.

Таблица 10.1. Основные понятия и критерии различных проявлений сепсиса (по Bone R.C., 1994)

1	2
<i>Инфекция</i>	Воспалительный ответ, вызванный появлением микроорганизмов путем инвазии в обычно интактные ткани макроорганизма
<i>Бактериемия</i>	Присутствие бактерий в крови

	2
<i>Синдром системного воспалительного ответа</i>	Системный воспалительный ответ на различные повреждающие факторы, который характеризуется двумя (или более) клиническими признаками: - температура $>38^{\circ}\text{C}$ или $<36^{\circ}\text{C}$; - ЧСС >90 в мин; - частота дыхания >20 в мин или $\text{PaCO}_2 <32$ мм рт. ст.; - количество лейкоцитов $>12 \times 10^9/\text{л}$ или $<4 \times 10^9/\text{л}$, или незрелые формы $>10\%$
<i>Сепсис</i>	Системный воспалительный ответ на достоверно выявленную инфекцию, который характеризуется двумя (или более) клиническими признаками: - температура $>38^{\circ}\text{C}$ или $<36^{\circ}\text{C}$; - ЧСС >90 в мин; - частота дыхания >20 в мин или $\text{PaCO}_2 <32$ мм рт. ст.; - количество лейкоцитов $>12 \times 10^9/\text{л}$ или $<4 \times 10^9/\text{л}$, или незрелые формы $>10\%$
<i>Тяжелый сепсис</i>	Сепсис, характеризующийся нарушениями функции органов, гипоперфузией и гипотензией. Гипоперфузия может сочетаться (но не ограничиваться) с лактатацидозом, олигурией и острыми нарушениями психического статуса
<i>Септический шок</i>	Сепсис с артериальной гипотензией, развивающейся несмотря на адекватную инфузионную терапию, и нарушениями тканевой перфузии, которая может сопровождаться (но не ограничиваться) лактатацидозом, олигурией и острыми нарушениями психического статуса. У пациентов, находящихся на инотропной поддержке, гипотонии может и не быть в то время, когда регистрируются нарушения перфузии
<i>Гипотензия</i>	Систолическое артериальное давление менее 90 мм рт. ст. или снижение более 40 мм рт. ст. от среднего в отсутствие других причин для гипотензии
<i>Синдром полиорганной недостаточности</i>	Присутствует острое повреждение функции органов и систем, при этом гомеостаз не может быть сохранен без вмешательств

Терминология вопроса. По мере изучения патогенеза сепсиса возникла необходимость в создании новой стандартизированной терминологии, включающей определение критериев, характерных для пациентов с септическим течением болезни. В 1991 году Американская коллегия торакальных хирургов и Общество специалистов интенсивной терапии на согласительной конференции выработали терминологию по определению общих критериев при различных формах сепсиса (табл. 10.1).

Этиология

В течение последних лет наблюдается постоянная смена лидерства бактериальных возбудителей сепсиса в акушерстве и гинекологии. До использования антибиотиков широкого спектра действия чаще встречалась грам(+) бактериальная инфекция (стафилококки, стрептококки). С появлением мощных антибиотиков сепсис становится последствием грам(-) нозокомиальной инфекции (кишечная палочка, синегнойная палочка, клебсиелла, протей). В настоящее время на первом месте среди возбудителей гнойно-воспалительных осложнений в акушерстве стоят ассоциации грам(+), грам(-) и анаэробных бактерий, что является крайне неблагоприятным фактором, так как взаимно усиливается рост и вирулентность микробов.

Патогенез

В зависимости от принадлежности микроорганизма к грам(+) или грам(-) флоре развитие сепсиса имеет свои особенности.

Грам(—) сепсис. В основе этого вида сепсиса лежит каскад реакций в ответ на LPS (липополисахарид) или эндотоксин, который является фрагментом клеточной мембраны грам(—) микроорганизма. Эндотоксин стимулирует различные компоненты воспалительного ответа (систему комплемента, нейтрофилы, мононуклеарные фагоциты). Циркулирующий LPS индуцирует активацию поли-морфноядерных лейкоцитов и макрофагов, которые продуцируют различные медиаторы воспаления, цитокины, токсические кислотные радикалы, оксид азота. Доказано, что введение небольших доз эндотоксина добровольцам вызывает клиническую картину сепсиса с повышением температуры тела, тахикардию, тахипноэ, колебания АД.

Грам(+) сепсис. Грам(+) бактерии не содержат в своей мембране эндотоксины, поэтому механизм септических реакций другой. У грам(+) бактерий имеется липополисахаридная капсула, которая содержит фосфолипидную мембрану, окруженную слоем пептидо-гликанов. Тейхоновая и тейхуроновая кислоты и полисахариды связаны с каждым слоем. Кроме того, грам(+) бактерии содержат специфические антитела: стафилококковый протеин А и стрептококковый протеин М. Пептидогликаны и тейхоновая кислота активируют альтернативные пути комплемента, они изменяют активность макрофагов и лимфоцитов, связываются с гуморальными факторами. Комплекс ответных реакций на инвазию грам(+) микрофлоры является более сложным, по сравнению с введением эндотоксина. Грам(+) флора воздействует на моноциты и вызывает выброс цитокинов, а также активирует метаболизм арахидоновой кислоты с образованием лейкотриенов и простагландинов, активирует каскад системы комплемента, тромбоциты и другие факторы коагуляции, увеличивает проницаемость клеточных мембран.

Рассматривая патогенез сепсиса, особое внимание следует уделить *феномену бактериальной транслокации*. Слепая кишка и терминальный отдел подвздошной кишки являются естественным резервуаром грам(-) бактерий. При определенных состояниях или заболеваниях (таких как ишемия, геморрагический шок, термические поражения, тяжелые воспалительные заболевания) нарушается барьерная функция слизистой оболочки кишечника. Это приводит к перемещению бактерий и эндотоксина в мезентериаль-ные лимфатические сосуды и портальную систему. Если защитная система печени не срабатывает, бактерии и эндотоксины попадают в системный кровоток и вызывают системный воспалительный ответ. Таким образом, бактериальная транслокация может быть первичным или вторичным механизмом запуска системного воспалительного ответа, который является важным звеном септического процесса.

Клинические проявления сепсиса

Первые проявления сепсиса, независимо от его формы, существенно не отличаются. Начало септического процесса характеризуется повышением температуры тела, чаще до 38-39 °С и более. Иногда температурная реакция с самого начала носит гектический характер. Суточный размах составляет обычно не менее 1 С. Изредка, особенно у ослабленных больных с пониженной реактивнос-

тью, температура повышается выше 38,5 °С лишь в тяжелом или крайне тяжелом состоянии. Одновременно с подъемом температуры появляются ознобы, частота и длительность которых в определенной мере соответствуют тяжести состояния больной.

При сепсисе отмечаются выраженные симптомы раздражения ЦНС: головокружение, головная боль; нередко наблюдается повышенная возбудимость, иногда — ступорозное состояние. Больные предъявляют жалобы на чувство страха, общую слабость.

Характерное лицо (*facies hippocratica*) у больных сепсисом наблюдается только в предагональной стадии. Обычно же кожа у них бледная, покрыта холодным потом, имеет сероватый оттенок, слизистые синюшны. Изредка на конъюнктиве нижних век появляется петехиальная сыпь. На лице сыпь имеет форму бабочки, на коже живота, спины, груди и конечностей носит мелкоточечный характер.

В последние годы у септических больных на фоне интоксикации отмечаются уплотнения кожи по наружной поверхности бедер, от тазобедренного до коленного суставов, по внешнему виду напоминающие лимонную корочку. Нередко в подобных случаях ставится диагноз флегмоны и производятся безрезультатные пункции и разрезы. По мере улучшения состояния эти уплотнения уменьшаются и полностью исчезают.

Для сепсиса характерны выраженные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия (частота пульса достигает 120 ударов в минуту и более). При отсутствии локальных поражений сердца отмечается ослабление его тонов и появление шумов, в первую очередь — систолического на верхушке сердца, а при ане-мизации — так называемого «хлопающего тона». У 15% больных отмечается расширение границ сердца.

При этом над легкими прослушивается жесткое дыхание, которое учащается до 20-30 дыханий в минуту.

Язык суховатый или сухой, часто обложен белым или коричневым налетом.

Живот мягкий, не вздут, при пальпации почти всегда безболезненный. На фоне выраженной и тяжело протекающей интоксикации нередко появляется профузный понос. У таких больных при глубокой пальпации кишечника определяется болезненность. У 30-40% больных отмечается увеличение печени, и у 15-20% — селезенки. Мочевыделительная система, как правило, не страдает.

Описанная выше клиническая картина обычно наблюдается при грам(+) сепсисе, вызванном кокковой флорой. При выражен-

ной интоксикации грамотрицательными бактериями на фоне описанной картины отмечается снижение артериального давления вплоть до развития септического шока.

Сепсис, вызванный *анаэробной флорой*, характеризуется ранним и бурным развитием заболевания. Учитывая, что при этом возбудителями становятся неклостридиальные неспорообразующие бактерии, являющиеся в большинстве случаев представителями нормальной микрофлоры половых путей женщины, характерных симптомов *perfringens*-сепсиса (гемолиза, блокады почек вплоть до развития анурии, желтухи) не наблюдается. Течение, как правило, тяжелое. Выделение возбудителя производится в специальных бактериологических анаэробных лабораториях. Диагноз ставится, как правило, на основании клиники и отсутствия эффекта от общепринятой антибиотикотерапии.

В случае тяжелого сепсиса при генерализации инфекционного процесса наблюдается возникновение локальных гнойных очагов в легких (95%), почках (60%), сердце (20%), головном мозге (20%).

Клиническая картина складывается из проявлений общей интоксикации, характерной для сепсиса вообще, и симптомов, свойственных локальным поражениям. Например, при локализации гнойного очага в легких, кроме картины общей интоксикации, имеет место дыхательная недостаточность, выслушиваются влажные разнокалиберные хрипы, при перкуссии отмечается притупление перкуторного звука, при плевропневмонии — нарастающее скопление жидкости в плевре. Соответственно выглядит и рентгенологическая картина. При поражении миокарда, и особенно — эндокарда, появляются шумы, изменяются сердечные тоны, сглаживается талия сердца, увеличивается его объем. Тяжесть заболевания нарастает при септическом эндокардите.

При поражении почек с развитием локальных гнойных очагов, вовлечением в процесс околопочечной клетчатки появляются локальная болезненность, положительный симптом Пастернацкого, уменьшается диурез, наблюдаются пиурия, протеинурия и бактериурия.

Учитывая тяжесть течения сепсиса и нередко — летальные исходы, большое внимание следует уделять профилактике этого грозного осложнения. С этой точки зрения важны ранняя диагностика локальных проявлений инфекции и назначение адекватной терапии.

Диагностика сепсиса

Диагноз сепсиса основан на правильном сборе анамнестических данных, клинических проявлениях (температура $> 38^{\circ}\text{C}$ или $< 36^{\circ}\text{C}$, ЧСС > 90 в мин; частота дыхания > 20 в мин или $\text{PaCO}_2 < 32$ мм рт. ст; ознобы, цианоз), а также интерпретации полученных данных лабораторных исследований (гемограмма характеризуется увеличением СОЭ, лейкоцитозом, повышением лейкоцитарного индекса интоксикации за счет сдвига лейкоцитарной формулы влево, анемией). Диагноз сепсиса, вызванного анаэробной инфекцией, ставится на основании клиники и отсутствия эффекта от общепринятой антибиотикотерапии. По возможности, он подтверждается бактериологическими исследованиями, выполненными в анаэробных условиях.

В зависимости от срока заболевания различают *ранний сепсис*, который развивается в первые 14 дней после аборта или родов, и *поздний* — развивается после 14 дней. По *длительности течения* различают 3 варианта: 1) *молниеносный сепсис*, который возникает в первые часы или дни после родов, характеризуется тяжелым течением, часто заканчивается летальным исходом в течение суток; 2) *средний по продолжительности сепсис* протекает остро 2-3 недели; 3) *затяжной или хронический сепсис* — длится 2-3 месяца, характеризуется вялым течением, торпидностью иммунологических реакций, состоянием глубокого вторичного иммунодефицита, низкой эффективностью общепринятой схемы лечения сепсиса.

Септический шок — тяжелейший клинический синдром, развивающийся у больных на фоне сепсиса и эндотоксемии, характеризующийся нарушениями перфузионной системы микроциркуляции жизненно важных органов и проявляющийся прогрессирующей гипотензией, не поддающейся коррекции адекватным восполнением **оцк**.

Летальность больных при септическом шоке в акушерстве колеблется в пределах 62-88%. Среди заболеваний и клинических состояний, течение которых наиболее часто осложняется септическим шоком, следует выделить: септический аборт, хориоамнионит, перитонит после кесарева сечения, мастит, пиелонефрит, эндомиометрит, тромбоз тазовых вен. Фоном, благоприятствующим развитию септического шока, является осложненное течение беременности, обусловленное преэклампсией, невынашиванием беременности, экстрагенитальными заболеваниями (заболевания почек, легких, сахарный диабет, геморрагический синдром,

длительное проведение реанимационных мероприятий, наличие врожденных или приобретенных иммунологических дефектов и т. д.)- Частота развития септического шока находится в тесной зависимости от возбудителя септического процесса. В последние 25 лет чаще встречается сепсис, вызванный антибиотико-устойчивыми штаммами микроорганизмов.

Наиболее часто возбудителями гнойно-септических заболеваний, на фоне которых возникает септический шок, являются продуцирующие эндотоксин грамотрицательные возбудители: *E. Coli*; *Klebsiella*; *Enterobacter*; *Pseudomonas* и *Serratia*, а также грамотрицательные анаэробы. Септический шок может развиваться и на фоне сепсиса, вызванного грамположительной флорой: *Staphylococcus epidermidis*; *Pneumococcus*; *Staphylococcus aureus*; *Streptococcus viridans*. Активным началом в этих случаях являются компоненты оболочки грамположительных бактерий.

В экспериментальных и клинических работах подчеркивается тесная взаимосвязь и взаимообусловленность септического шока, ДВС-синдрома, участия калликреин-кининовой системы, генерализованной реакции Санорелли-Шварцмана, при которой наблюдаются универсально выраженные некротические и геморрагические повреждения органов и тканей (почек, печени, легких, слизистых оболочек, кожи, гипофиза и т. д.). ДВС-синдром возникает при взаимодействии эндотоксина с лейкоцитами, тромбоцитами, внешней и внутренней системами активации прокоагулянтного звена системы гемостаза, фибринолитической системой, системой комплемента, кининовой системой, катехоламинами и глюкокортикоидами.

Таким образом, на ранних этапах действия эндотоксина на организм преобладают два феномена: 1) имеет место нарушение правильного распределения кровотока в капиллярах за счет дистонии артериол вследствие чрезмерного выброса веществ, влияющих на сосудистый спазм артериол, их паралитическое расширение, открытие артериовенозных шунтов и сброс в них части крови; 2) образуются мельчайшие фибриновые, тромбоцитарные и смешанные микротромбы, происходит увеличение вязкости крови за счет появления мономеров фибрина в кровотоке и явлений эритроцитарного сладжа, что еще более ухудшает капиллярную перфузию. В этих условиях нарушаются доставка кислорода и питательных веществ в ткани и удаление токсических продуктов метаболизма.

Нарушение капиллярной перфузии тканей вызывает включение компенсаторно-приспособительных механизмов организма: возникает рефлекторная стимуляция тучных клеток, ответственных за нормализацию кровотока в капиллярах, активизируется

фибринолиз в клетках эндотелия сосудов, находящихся в контакте с тромбом, что приводит к последующему лизису тромба и восстановлению проходимости сосуда, активизируются клетки ретикулоэндотелиальной системы, выполняющие функции фагоцитоза бактерий, происходит обезвреживание токсических веществ, поглощение из кровотока мономеров фибрина и других дериватов фибриногена. При существовании длительной эндотоксемии наступает декомпенсация систем гемостаза, что приводит к дальнейшему ухудшению условий функционирования клеток и тканей организма. Блокада микроциркуляции обуславливает развитие анаэробного гликолиза, депонирование крови в выключенных из циркуляции участках тканей, рост метаболического ацидоза, резкое увеличение проницаемости клеточных мембран, спазм и микротромбоз капилляров почечных клубочков с нарушением их функции вплоть до анурии, плазматический отек, гипоксию, жировую дистрофию и некроз центральных частей печеночных клеток, массовую обструкцию фибрино-тромбоцитарными тромбами капилляров легочной артерии, отек внутриальвеолярной перегородки, открытие артериовенозных шунтов и появление геморрагического пропитывания легочной ткани. Все эти многочисленные изменения являются патофизиологической основой клинических проявлений септического шока.

Диагноз септического шока ставится на основании анализа анамнеза, клинических и лабораторных проявлений бактериемии. Первым симптомом шока у больных обычно является озноб, сопровождающийся гипертермией до 39-40 °С с последующим снижением температуры тела до субфебрильной или нормальной. С первых часов заболевания отмечаются частый, но ритмичный пульс, одышка, в легких выслушиваются влажные хрипы. Наряду с этим отмечается появление парестезии, сильных мышечных болей, которые усиливаются даже при прикосновении постельного белья. Обращает на себя внимание изменение психики больных: возникающие вначале возбуждение, чувство беспокойства через 4-6 часов сменяются безразличием к окружающему, некритическим отношением к своему состоянию, эйфорией.

В первые часы шока багрово-красный цианотичный цвет кожных покровов резко контрастирует с цианотичной окраской губ, ногтевого ложа и кончиков пальцев. К 6-12 часам заболевания на коже губ, носа и других участках появляются высыпания геморрагического характера. Артериальное давление снижается до 60/40 мм рт. ст. и менее. У отдельных больных могут наблюдаться нормальные и даже повышенные показатели артериального давле-

ния. В начальные стадии развития септического шока печень и селезенка определяются в обычных границах. С увеличением продолжительности шока у больных появляются схваткообразные боли в животе, частый обильный стул. Моча кровянистая, с большим содержанием белка. Позже она становится бурой, а в последующие дни цвет ее вновь становится обычным, но развивается острая олигоанурия, снижается относительная плотность мочи и развивается острая почечная недостаточность.

Следует отметить, что клиническая картина септического шока во многом определяется нарушениями микроциркуляции, обусловленными ДВС-синдромом. Наблюдаются бледность, акроцианоз кожных покровов, олигурия и нарушение функции печени, дыхательная недостаточность, нарушение сознания (эйфоричность, некритическое отношение к окружающему, помрачение сознания), клинически выраженный гемолиз и геморрагический диатез. Последний чаще всего проявляется желудочно-кишечными кровотечениями, подкожными геморрагиями, носовыми кровотечениями, кровоизлияниями в склеры глаз и метроррагиями. Независимо от причин шока, его тяжелые клинические проявления обычно отодвигают на задний план симптомы заболевания, являющегося причиной возникновения шока.

Для уточнения *диагноза септического шока* и проведения целенаправленной терапии необходимо соблюдать следующие мероприятия:

- контроль артериального и центрального венозного давления, частоты дыхания — каждые 30 мин;
- измерение ректальной температуры 4 раза в сутки, особенно после озноба, для сопоставления с данными температуры тела в подмышечной области;
- посевы крови в момент госпитализации и во время ознобов, определение чувствительности выделенной микробной флоры к антибиотикам;
- почасовой контроль за диурезом, выделение микробной культуры из мочи, определение чувствительности микробов к антибиотикам;
- определение электролитов сыворотки, азота, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, газов артериальной крови, pH;
- постоянный мониторный контроль ЭКГ, частоты сердечных сокращений;
- рентгенологическое исследование грудной клетки, брюшной полости при вертикальном положении пациентки для контроля за состоянием легких и брюшной полости;

— проведение общего анализа крови с оценкой лейкоцитарной формулы, определением гематокрита;

— исследование показателей свертывания крови: расчетом индекса интоксикации, количества тромбоцитов, фибриногена, растворимых комплексов мономеров фибрина (РФМК), продуктов деградации фибрина и фибриногена (ПДФФ), антитромбина III, показателей тромбоэластограммы.

При септическом шоке чрезвычайно важной является оценка кровоснабжения периферических сосудов, а также психического состояния больной. Холодные, синюшные конечности и наличие коматозного состояния у любой больной с гнойно-септическим процессом указывают на наличие септического шока. Наряду с этим может наблюдаться гипердинамическая стадия шока, когда, несмотря на гипотонию, кожа конечностей остается теплой, а диурез — достаточным. Одним из характерных для септического шока объективных симптомов неадекватного кровоснабжения жизненно важных органов является нарушение функции почек, проявляющееся олигурией (почасовой диурез < 30 мл/час).

В диагностике септического шока крайне важное значение имеет *оценка функции легких*, которая нарушается вследствие блокады легочного кровотока тромбоцитарно-фибриновыми агрегатами. Обычно нарушения функции легких проявляются в виде их отека и развития острой легочной недостаточности. Для диагностики легочной недостаточности ценными являются определение частоты дыхания (тахипноэ) и анализ газового состава крови (выявление метаболического ацидоза). Рентгенологически во всех отделах легких обнаруживают облаковидные затемнения, являющиеся проявлением интерстициального отека легочной ткани. Нередко при септическом шоке на первый план выступают явления острой сердечной недостаточности, основными клиническими признаками которой являются гипотония или коллапс, а также увеличение и болезненность печени. Это состояние обусловлено депонированием крови на периферии, уменьшением венозного кровотока, снижением сердечного выброса и уменьшением систолического выброса крови.

При исследовании периферической крови в первые часы заболевания выявляется лейкопения, сменяющаяся к концу первых суток прогрессирующим лейкоцитозом.

Наиболее объективным показателем, отражающим степень интоксикации, является лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), который рассчитывается по формуле:

$$\text{ЛИИ} = \frac{(C + 2П + 3Ю + 4Ми) \times (Пл - 1)}{(Мо + Ли) \times (Э + 1)},$$

где: С — сегментоядерные нейтрофилы;
 П — палочкоядерные нейтрофилы;
 Ми — миелоциты;
 Пл — плазматические клетки;
 Мо — моноциты;
 Ли — лимфоциты;
 Э — эозинофилы;
 Ю — юные.

ЛИИ = 1 — норма.

ЛИИ = 2-3 — ограниченный воспалительный процесс.

ЛИИ = 4-9 — выраженный бактериальный компонент эндо-генной интоксикации.

Лейкопения с высоким ЛИИ — негативный прогностический признак, свидетельствующий об истощении иммунной системы.

При бактериологическом исследовании крови, согласно данным литературы, только у 25% больных удается высеять возбудитель из крови, у 47% — из мочи, и у 90% — из цервикального канала.

Клиническая картина септического шока неотделима от диагностики ДВС-синдрома, важным клиническим признаком которого при данной патологии являются: кровоточивость в одном или нескольких местах (в местах уколов, из матки, из поврежденных при операции тканей), наличие пурпуры, кровоподтеков. Геморрагический некроз кожи лица, синюшность кожи рук, ног, носа, щек и ушных раковин также являются признаками ДВС. Важнейшей клинической особенностью ДВС-синдрома может быть «необъяснимое» развитие тяжелой клинической картины шока без наличия, казалось бы, явной причины возникновения этого патологического состояния. Следует помнить, что шок при этом развивается в результате повреждения тромбоцитов, активации кининов, влияния ПДФФ и депонирования крови или плазмы в системе портальной вены.

Точная диагностика патологического внутрисосудистого свертывания крови возможна лишь при своевременном лабораторном исследовании системы гемостаза, при этом обычно обнаруживаются признаки либо хронической, либо подострой или острой формы ДВС-синдрома. Подострая и острая формы ДВС-синдрома у больных с септическим шоком характеризуются выраженной тромбо-

цитопенией (менее $50 \times 10^9/\text{л}$), гипофибриногенемией (менее 1,5 г/л), повышенным потреблением антитромбина III и плазмино-гена, резким повышением дериватов фибрина и фибриногена, ПДФФ, удлинением хронометрического показателя тромбоэласто-граммы (R+K), времени свертывания, уменьшением структурного показателя тромбоэластограммы (mA и ИТП-индекс тромбодинамического потенциала). При хроническом течении ДВС-синдрома имеют место умеренная тромбоцитопения (менее $150 \times 10^9/\text{л}$), гиперфибриногенемия, усиленное потребление антитромбина III, повышение концентрации РФМК и ПДФФ, а также реальная гиперактивность системы гемостаза (укорочение R+K и увеличение mA и ИТП на тромбоэластограмме).

При затянувшемся шоке (более 1 суток) имеет место, как правило, волнообразное его течение со сменой в периферической крови гиперкоагуляции на гипокоагуляцию и наоборот. Эти изменения системы гемостаза находятся во взаимосвязи с расстройствами микроциркуляции (спазм артериол, уменьшение количества функционирующих капилляров, внутрисосудистая агрегация эритроцитов). Адаптационная реакция организма в ответ на инфекцию сопровождается задержкой жидкости в организме. В первые часы шока, несмотря на увеличение объема циркулирующей жидкости (ОЦК), содержание натрия в плазме крови сохраняется на физиологическом уровне, а концентрация калия снижается вплоть до развития острой почечной недостаточности. Одновременно отмечается накопление в крови недоокисленных продуктов обмена, о чем свидетельствует повышение содержания в крови молочной и пировиноградной кислот.

Накопление недоокисленных продуктов обмена в первые часы шока не приводит к развитию тяжелого ацидоза, который частично компенсируется гипервентиляцией. Поэтому, как правило, обнаруживается сдвиг кислотно-основного состояния крови в сторону дыхательного алкалоза и метаболического ацидоза. К концу первых суток заболевания у большинства больных для компенсации метаболических нарушений кислотно-основного состояния гипервентиляции не хватает, в крови накапливаются недоокисленные продукты распада, снижается pH, т. е. развивается выраженный метаболический ацидоз. Непосредственной причиной летального исхода при септическом шоке являются остро развивающаяся печеночная и легочная недостаточность, нарушение мозгового кровообращения, а также тромбозы внутренних органов.

Основополагающие принципы лечения сепсиса и септического шока:

1. Немедленная госпитализация больной в отделение акушерской реанимации или интенсивной терапии.
2. Коррекция гемодинамических нарушений путем проведения инотропной терапии и адекватной инфузионной терапии под постоянным мониторингом гемодинамических показателей.
3. Поддержание адекватной вентиляции и газообмена.
4. Нормализация функции кишечника и раннее энтеральное питание.
5. Своевременная коррекция метаболизма под постоянным контролем.
6. Антибактериальная терапия под постоянным микробиологическим контролем. До начала антибиотикотерапии необходимо, как минимум, 2 посева.
7. Иммуномодулирующая и антимедиаторная терапия.
8. Хирургическая санация очага инфекции.

Наиболее распространенные ошибки при оказании помощи больным с акушерским сепсисом:

— отсутствие вазопрессоров в комплексной терапии, несмотря на первичность снижения тонуса артериол;

— промедление с радикальной санацией первичного очага, к моменту появления явных признаков гнойного эндометрита уже может сформироваться полиорганная недостаточность;

— неадекватная антибиотикотерапия (непрерывный выбор стартового антибиотика, длительное применение низкоэффективного антибиотика, отсутствие контроля за проводимой антибиотикотерапией);

— позднее использование методов экстракорпоральной детоксикации.

Выводы

В последние годы отмечен рост частоты гнойно-воспалительных осложнений в акушерстве, особенно участились тяжелые их формы. Под влиянием антибиотиков, активных по отношению к стафилококку, несколько снизилась роль этого возбудителя, и значительное место заняли кишечная палочка, энтерококк, а также анаэробы и грамотрицательная флора, эшерихии, клебсиелла, ассоциации бактерий и условно-патогенной микрофлоры. Серьезную проблему послеродовых инфекций приобретает внутригоспитальная инфекция, которая при снижении общей резистентности орга-

низма женщины имеет выраженную вирулентность. Сам по себе родовой акт таит в себе определенную опасность развития пуэрперальной инфекции, а предрасполагающими факторами могут стать: продолжительность родов более 12 часов, длительный безводный промежуток, большое число влагалищных исследований, кольпиты, бактериальный вагиноз, эндометрит в родах и ручные внутриматочные вмешательства. Особая роль отводится операции кесарева сечения.

Акушерский сепсис представляется результатом недостаточного лечения гнойно-воспалительных заболеваний. В борьбе с воспалительными заболеваниями большое значение имеет профилактика этих осложнений у беременных, которая должна начинаться еще задолго до родов. Заранее должны быть выделены группы повышенного риска беременных по гнойно-воспалительным заболеваниям, и в этих группах врачи женской консультации должны провести профилактические мероприятия по своевременному выявлению и санации очагов инфекции, адекватному лечению хронических воспалительных заболеваний почек, желудочно-кишечного тракта, кожи и слизистых и т. д. Только благодаря совместным усилиям медперсонала и пациенток на разных уровнях оказания помощи беременным, роженицам и родильницам, возможно предупреждение и снижение материнской заболеваемости и смертности от сепсиса и его осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

Абрамченко В.В., Башмакова М.Л., Корхов В.В. Антибиотики в акушерстве и гинекологии: Руководство. — СПб.: СпецЛит., 2001. — 239 с.

Абрамченко В.В., Костючек Д.Ф., Перфильева Г.Н. Гнойно-септическая инфекция в акушерско-гинекологической практике. — СПб., 1994. — 424 с.

Білоненко Г.А. Малоінвазивні втручання під контролем сонографії при гнійному післяпологовому маститі // Вестник неотложной и восстановительной медицины. — 2001. — Т. 2, № 2-3. — С. 144-147.

Венцківський Б.М., Веропотвелян П.М., Лунгол В.М. Прогностична оцінка і тактика ведення ендометриту після операції кесаревого розтину // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 1998. — № 3. — С. 78-80.

Венцківський Б.М., Гойда Н.Г., Іркіна Т.К. Діагностика та лікування гнійно-септичних ускладнень в акушерській практиці й профілактика материнської смертності // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 1996. — № 1. — С 39-41.

Зак И.Р. Латентное течение септицемии после родов (хронический сепсис) // *Акушерство и гинекология*. — 1988. — № 8. — С. 44-48.

Калинина И.Ю. Лечение послеродовых гнойных ран промежности применением низкоэнергетического лазера: Дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01, 03.00.07 / Ростовский гос. мед. ун-т. — Ростов-на-Дону, 2003. — 200 с.

Карпов О.К., Зайцев А.А. Риск применения лекарственных препаратов при беременности и лактации. — СПб.: Изд-во «Диля», 2003. — 352 с.

Куперт А.Ф., Куперт М.А. Новый подход к лечению эндометритов после родов // *Актуальные вопросы акушерства и гинекологии*. — 2001-2002. — Т. 1, № 1. — С. 45-46.

Крюковский С.Б. Послеоперационные гнойно-септические осложнения в акушерстве (прогнозирование, профилактика, ранняя диагностика и терапия): Дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.01 / Смоленская мед. академия. — М., 2002. — 266 с.

Куликов А.В., Казаков Д.П., Егоров В.М., Кузнецов Н.Н. Анестезия и интенсивная терапия в акушерстве и перинатологии. — М.: Медицинская книга, 2001. — 258 с.

Ласачко С.А. Диагностика и лечение диффузных доброкачественных заболеваний молочной железы // *Современные направления амбулаторной помощи в акушерстве и гинекологии*. — Донецк: ООО «Лебедь», 2003. — С. 195-203.

Ласачко С.А., Морозова Н.А. Деякі особливості лактації серед породілля, які рідше вживали різні методи контрацепції // *Виклики проблем біології і медицини*. — 1999. — № 4. — С. 26-29.

Новикова Р.И., Кабанько Т.П., Черный В.И., Шутин С.А. Анестезия, интенсивная терапия и реанимация при критических состояниях в акушерстве. — Донецк: ДМУ, 1994. — 146 с.

Никонов А.П. Профилактика и лечение гнойных осложнений в гинекологии. Доклад на Нижегородской конференции // <http://www.apteki.nnov.ru>

Оскретков В.И., Кокин Е.Ф. Хирургическое лечение больных с острым абсцедирующим и флегмонозным лактационным маститом // *Вестник хирургии*. — 2001. — Т. 160, № 2. — С. 70-76.

Потапов В.О., Болитова Н.В., Колобова О.В., Греченко Т.М. Применение антибактериального препарата бетадин у комплексной терапии шеечно-лобкового эндометрита // *Педиатрия, акушерство та гінекологія*. — 2002. — №3. — С. 103-105.

Репина М.А. Место гнойно-септических заболеваний в структуре материнской смертности // *Журнал акушерства и женских болезней: Спец. выпуск*. — СПб., 1998. — 123 с.

Савельева И.С. Современные аспекты этиопатогенеза, диагностики и лечения хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов // РМЖ. — 1999. — Т. 7, № 3. — С. 28-33.

Стан здоров'я жіночого населення в Україні за 2003 рік / МОЗ України, Центр медичної статистики. — К., 2004. — 216 с.

Стрижак А.И., Давыдов А.И., Белоцерковцева Л.Д. Избранные лекции по акушерству и гинекологии. — Ростов-н/Д, 2000. — 144 с.

Товстановська В.О., Прилуцька А.Б., Прилуцький О.І. Мікробіологічні чинники ранової інфекції в акушерській практиці у сучасних умовах // Здоров'я жінки. — 2005. — № 3 (23). — С. 52-54.

Тютюнник В.Л., Гуртовой Б.Л. Профилактика и лечение эндометрита после родов и кесарева сечения // РМЖ. — 2002. — Т. 10, № 18. — С. 41-47.

Усов Д. В. Избранные лекции по общей хирургии. — Тюмень, 1995. — 246 с.

Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф., Кочеровец В.И., Баскаков В.П. Анаэробная инфекция в акушерско-гинекологической практике. — СПб.: Питер, 1995. — 320 с.

Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф., Баскаков В.П., Кочеровец В.И. Бактериальная инфекция в акушерстве и гинекологии. Итоги и перспективы // Журнал акушерства и женских болезней: Спец. выпуск. — СПб., 1998. — С. 188-189.

Чайка В.К., Ласачко С.А., Кващенко В.П. Роль акушера-гинеколога в выявлении и профилактике заболеваний молочных желез // Новости медицины и фармации. — 2004. — № 7 (май). — С. 14-15.

Частная хирургия / Под ред. Ю.Л. Шевченко — СПб.: СпецЛит., 2000. — Т. 1. — С. 129-142.

Фаткуллин И.Ф., Габидуллина Р.И., Гурьев Э.Н. Зависимость гнойно-септических осложнений после кесарева сечения от шовного материала и способа перитонизации // Казанский мед. журнал. — 1999. — № 2. — С. 91-94.

Юхтин В.И., Чадаев А.П., Хуторянский И.Н. О хирургической классификации мастита // Мед. помощь. — 1995. — № 2. — С. 21-23.

Amman N.N., Hasweh Y.G., Hassan A.A. et al. Postpartum necrotizing fasciitis. Case report, // Br J Obstet Gynecol. — 1986. Vol. 93. — P. 82-83.

Bone R.C. Gram-positive organisms and sepsis // Arch.Intern.Med. — 1994. — Vol. 154. — P. 26-34.

Christman J.W., Holden E.P., Blackwell T.S. Strategies for blocking the systemic effects of cytokines in the sepsis syndrome // Crit.Care Med. — 1995. — Vol. 23, № 5. — P. 955-963.

Cunningham F.G., MacDonald P.C., Gant N.F. Williams' Obstetrics. — 18th ed. — Norwalk, CT: Appleton & Lange, 1989. — 323 p.

Eschenbach DA. Acute postpartum infections // Emer. Med. Clin. North. Am. — 1985. — Vol. 3. — P. 87-115.

Duff P. Staphylococcal infections. In: Gleicher N, ed. Principles of medical therapy in pregnancy. — New York: Plenum, 1985. — P. 437-441.

Douglas A., Milligan and Patrick Duff. Puerperal Mastitis. Obstetric and gynecologic infectious disease. Ed. Joseph G. Pastorek, II. — New York: Raven Press, Ltd., 1994.

Golde S., Ledger W.J. Necrotizing fascitis in postpartum patients // Obstet Gynecol. — 1977. — Vol. 50. — P. 670-673.

Hankins G.D., Houth J.C., Gilstrap L.C., Hammond T.L. et al. Early repair of episiotomy dehiscence // Obstet. Gynecol. — 1990. — Vol. 75. — P. 48-51.

Hibbard L.T., Snyder E.N., McVann R.M. Subgluteal and retropsoal infection in obstetric practice // Obstet. Gynecol. — 1972. — Vol. 39. — P. 137-150.

Jewett J.F. Committee on maternal welfare: fatal perineal sepsis // N. Engl. J. Med. — 1972. — Vol. 286. — P. 1213-1214.

Lowthian J.J., Gillard L.J. Postpartum necrotizing fascitis: a preventable disaster // Surg. — 1982. — Vol. 92. — P. 765-770.

Monberg J., Hammen S. Ruptured episiotomia resutured primarily // Ada Obstet. Gynecol. Scand. — 1987. — Vol. 66. — P. 163-164.

Obstetric and Gynecologic infectious disease / Ed. Josef G. Pastorek II. — New York: Raven Press Ltd., 1994. — 798 p.

Ogle K.S., Davis S. Mastitis in lactating women // J. Fam. Pract. — 1988. — Vol. 26 (2). — P. 139-144.

Thomsen A.C., Espersen T., Maigaard S. Course and treatment of milk stasis, noninfectious inflammation of the breast, and infectious mastitis in nursing women // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1984, — Vol. 149 (5). — P. 492-495.

Shy K.K., Eschenbach DA. Fatal perineal cellulitis from an episiotomy site // Obstet Gynecol. — 1979. — Vol. 54. — P. 292-298.

Riddick D.H. The nonlactating human breast. In: Sciarna J. J., Simpson J.L., Speroff L. Gynecology and obstetrics. — Rev. ed. — Philadelphia: Lippincott. — 1989. — Vol. 5. — P. 1-9.

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ИНФЕКЦИЙ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

О.Н. Роговая, ОМ, Бабенко

Несомненно, одним из основных специфических методов лечения и профилактики гнойно-воспалительных заболеваний (ГВЗ) в акушерстве является антибактериальная терапия.

Однако акушерство предъявляет к антибиотикам свои, весьма строгие требования. Это объясняется, во-первых, наличием плода в полости матки у беременных либо наличием грудного молока у родильниц, что может способствовать поступлению лекарственного препарата из организма матери в организм плода или новорожденного; во-вторых, высоким процентом инфицированности родовых путей беременных и наличием у большинства женщин еще и экстрагенитальных очагов инфекции; в третьих, характерным для беременности состоянием физиологической иммуносупрессии.

Немаловажную роль в успехе терапии и профилактики ГВЗ у беременных и родильниц играет та антибактериальная политика, которая существует в каждом конкретном акушерском стационаре, те общепринятые подходы и правила назначения антибиотиков, которыми руководствуются врачи данного лечебного учреждения.

По мнению О.В. Грищенко и соавт. (2003), использование антибактериальных препаратов в акушерстве (в частности, у беременных) встречает ряд ограничений: введение антибактериальных

средств в антенатальном периоде ведет к угнетению жизнедеятельности нормальной микрофлоры кишечника у плода, способствует возникновению антибиотикорезистентных форм микроорганизмов, блокирует своевременное включение механизмов иммунологической защиты плода. У беременных с наличием хронической инфекции в связи с развитием вторичного плацентита изменяется фармакокинетика антибактериальных препаратов — они накапливаются в тканях плаценты, крови и органах плода. Учитывая, что гипоксия снижает метаболическую функцию печени и выделительную функцию почек, высокая концентрация препаратов может вызвать эмбрио- или фетотоксический эффект.

Поэтому антибиотики, применяемые в акушерстве, должны отвечать следующим требованиям:

- 1) прежде всего они должны быть эффективными по отношению к большинству патогенных возбудителей;
- 2) должны создавать высокую концентрацию в органах — очагах инфекции;
- 3) должны иметь длительный период полувыведения, достаточный для поддержания высокой концентрации антибиотика в крови;
- 4) отсутствие токсичности, аллергического и тератогенного действия;
- 5) хорошая переносимость пациентками;
- 6) безвредность для матери и плода.

Итак, безвредность для матери и плода должна быть главным, определяющим критерием выбора антибиотика для беременной.

Основной постулат фармакотерапии при беременности: если это не диктуется крайней необходимостью, следует избегать назначения любых медикаментов в первом триместре беременности и на протяжении всей беременности использовать минимум лекарственных средств.

Главная проблема фармакотерапии при беременности и лактации — это четкое определение соотношения степени риска с потенциальной пользой.

Прежде чем назначить какой-либо антибактериальный препарат, нужно знать, какие группы антибиотиков и других антимикробных препаратов разрешены к применению у беременных.

Применение лекарственных препаратов во время лактации также не лишено определенных проблем. Так, например, период новорожденности характеризуется функциональной и морфологической незрелостью, ребенок грудного возраста отличается быстрым нарастанием массы и длины тела, повышенным содержанием воды в ор-

ганизме, преходящим синдромом недостаточности антител и усиленным обменом веществ и т.д. Поэтому назначение лекарств кормящим женщинам непременно должно предусматривать возможно более полную безопасность для ребенка, находящегося на грудном вскармливании.

Основными препаратами, которые используются для терапии любой инфекции, являются противомикробные средства. Их можно разделить на несколько групп: антибиотики, сульфаниламиды, хинолоны, фторхинолоны, производные нафтиридина, нитрофураны, противотуберкулезные, противопротозойные, противогрибковые и противовирусные средства.

Следует использовать лекарственные средства только с надежно установленной безопасностью применения во время беременности и лактации, с известными путями метаболизма, чтобы предусмотреть и, по возможности, скорректировать и нивелировать побочные эффекты. В процессе лечения необходим тщательный контроль за состоянием матери и плода (новорожденного).

Адекватное использование антибиотиков в лечении акушерских инфекций требует понимания не только микробиологии и микробной патофизиологии этих инфекций, но и спектра активности, периода полувыведения и токсичности разных антибиотиков.

Антибиотикотерапия обычно начинается эмпирически до идентификации возбудителя и его чувствительности к препаратам и ведет к использованию антибиотиков широкого спектра.

Общие принципы применения антибиотиков у беременных те же, что и у небеременных: назначать нужный препарат в нужной дозе, использовать соответствующий путь введения, достигать наивысшей концентрации в органе-мишени, выбирать оптимальную продолжительность лечения. Однако во время беременности в первую очередь необходимо учитывать принадлежность средства к определенной категории риска.

Недопустимо использование при беременности тетрациклинов (нарушают остеогенез, откладываются в зубах и костях и обладают гепатотоксическими свойствами, могут привести к повышению внутричерепного давления у плода), хлорамфеникола (левомицетина) (риск угнетения функции костного мозга и развития «серого синдрома» у новорожденного), фторхинолонов и хинолонов (оказывают повреждающее действие на межсуставные хрящи в период роста плода и новорожденного), аминогликозидов I, II и III поколения (очень высок риск ото- и нефротоксического действия), сульфаниламидных препаратов, комбинированных с триметопримом (значительно повышают риск врожденных аномалий). Особенно

опасны пролонгированные сульфаниламиды (сульфадиметоксин, сульфален), а также комбинированные препараты (бисептол, бакт-рим). Назначение сульфаниламидных препаратов коротким курсом и в средних терапевтических дозах возможно только во втором триместре беременности. В третьем триместре препараты данной группы противопоказаны, поскольку способны интенсивно вытеснять билирубин из его связи с альбуминами плазмы крови и приводить к появлению желтухи у плода или усилению ее у новорожденного, усиливая опасность билирубиновой энцефалопатии.

Наиболее безопасными для плода являются *пенициллин, ампициллин, цефалоспорины*. Пенициллин легко проходит через плаценту и быстро проникает в органы и ткани плода. Проникаемость плаценты для пенициллина в конце беременности выше, чем в ее начале. Это дает возможность применять его для лечения внутриутробной инфекции плода. Пенициллин не оказывает тератогенного действия. Природные пенициллины — пенициллин, феноксиме-тилпенициллин и бициллин — имеют узкий спектр, и в связи с многолетним применением и развитием к ним резистентности требуется применение больших доз.

Ампициллин способен накапливаться в плаценте, амниотической жидкости в высоких концентрациях. Проникая к плоду, он в основном накапливается в его легких и почках. Не обладает ни тератогенным, ни эмбриотоксическим свойствами. Назначать его беременным следует в средних терапевтических дозах. В случае применения в конце беременности ампициллин может вызвать усиление желтухи новорожденного.

Оксациллин и диклоксациллин, а также новые полусинтетические антибиотики пенициллинового ряда **плохо** проникают через плаценту и мало эффективны при лечении инфекций плода и плаценты, но в связи с этим могут использоваться при инфекционных заболеваниях беременной.

Цефалоспорины имеют различные фармакокинетические характеристики. Цефалоридин (цепорин) и цефалотин быстро проходят через плаценту и обнаруживаются в крови плода и амниотической жидкости в тех же концентрациях, что и в крови матери. Цефалоспорины в больших дозах могут привести к гипопротромбинемии в результате снижения обмена витамина К в печени и повышению риска кровотечений.

Как было сказано выше, **аминогликозиды при беременности не используются**, за исключением жизненно опасных ситуаций. Некоторые авторы рекомендуют однократное введение суточной дозы для повышения безопасности терапии. Некоторые аминогликози-

ды (амикин) в период лактации могут стать альтернативой в лечении тяжелых инфекций, поскольку практически не проникают в грудное молоко.

Нитрофурановые препараты (фурадонин, фурагин, фуразоли-дон) легко проходят через плаценту и накапливаются в околоплодной жидкости. Могут вызвать гемолиз у плода. Применение их в конце беременности нежелательно.

Метронидазол оказывает эмбриотоксическое действие в первом триместре беременности. По данным одних авторов, допустимо использовать противопротозойные препараты (метронидазол, ор-нидазол и тинидазол) во время беременности (особенно в первом триместре) только по жизненным показаниям. Хотя в других источниках говорится о допустимости использования их во время беременности.

Из *противогрибковых препаратов* наиболее широко используются *натамицин* и *клотримазол*. Амфотерицин В и флуконазол применяют при беременности только по жизненным показаниям. В отношении других противогрибковых препаратов либо нет определенных данных, либо рекомендуется их не применять (особенно в первом триместре), либо применять только местно.

Большинство *противовирусных препаратов* следует применять во время беременности не иначе, как по жизненным показаниям. Исключение составляет *ацикловир*, по применению которого во время беременности накоплен определенный опыт.

Противотуберкулезные препараты вызывают значительные повреждения у плода. При использовании в первом триместре беременности тубазида, изониазида чаще возникают грубые аномалии развития плода. Эти препараты вызывают гемиплегию, замедление психомоторного развития, судорожный синдром. В отдаленные сроки могут развиваться опухоли. Часть перечисленных осложнений связана с развитием дефицита пиридоксина, который регулирует обмен триптофана.

Применение монобактамов при беременности возможно по жизненным показаниям.

Макролиды считаются сравнительно безопасными при беременности (за исключением рокситромицина), но в связи с интенсивным переходом в грудное молоко их с осторожностью следует использовать в период лактации.

Линкозамиды (линкомицин, клиндамицин) допустимы к применению в течение всей беременности, но могут вызвать псевдо-мембранозный колит у новорожденных.

Каковы основные подходы к назначению антибиотикотерапии в акушерстве?

Возможны *три основных стратегии* назначения антибактериальных препаратов: целенаправленное, эмпирическое и профилактическое назначение.

Целенаправленная антибиотикотерапия основана на микробиологическом определении чувствительности выделенного у больного возбудителя к антибиотикам *in vitro*. Хотя длительность получения окончательного ответа микробиологического исследования составляет 3-5 суток, а при посеве крови на стерильность — до 14 суток и более, в отделениях можно воспользоваться предварительными ориентировочными результатами, используя отдельные стандартные микробиологические методики, что помогает провести коррекцию эмпирической и целенаправленной антибиотикотерапии.

Эмпирическая антибиотикотерапия является наиболее возможной, когда следует немедленно принять решение о назначении антибиотиков. На современном этапе различают два возможных ее варианта: эскалационный и де-эскалационный. *Эскалационная* антибиотикотерапия подразумевает назначение в качестве стартовых наиболее распространенных антибиотиков (например, ампициллина или цефазолина) с последующим назначением препаратов с более расширенным спектром действия в зависимости от данных микробиологического исследования, полученных у конкретной пациентки. *Де-эскалационная* антибиотикотерапия отличается тем, что в качестве стартовой назначается монотерапия препаратом широкого спектра действия (например, тиаменом), охватывающего максимальное количество вероятных возбудителей, с последующим переходом (через 48-72 часа) на терапию антибиотиками более суженного спектра для более полного охвата одного или нескольких патогенных возбудителей.

С нашей точки зрения, оба эти подхода заслуживают внимания и права на существование. Положительным моментом эскалационной антибиотикотерапии является постепенное расширение спектра действия препаратов, что дает возможность врачу иметь в резерве антибиотики других групп и более мощного действия на случай неэффективности стартовой терапии. В то же время отрицательным моментом такого подхода является возможность формирования устойчивости микрофлоры к более «слабым» антибиотикам, а также аллергизации организма пациентки к различным антибактериальным препаратам.

Преимуществом де-эскалационной антибиотикотерапии является быстрое воздействие практически на любого микробного возбудителя, что имеет особую ценность для пациенток с выраженными проявлениями инфекции (в частности, находящихся на лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии). Однако такая мощная стартовая терапия резко ограничивает врача в выборе последующих антибактериальных препаратов в случае продолжения или при необходимости длительного лечения больной. Кроме того, формирование антибиотикорезистентности госпитальной микрофлоры к мощным антибиотикам, используемым в качестве деэскалационной терапии, представляет серьезную угрозу для отделений интенсивной терапии.

В случае необходимости немедленного назначения стартовой эмпирической антибактериальной терапии (например, при поступлении в акушерский стационар беременной или родильницы с признаками ГВЗ) можно пойти двумя путями:

1. Назначить стартовую эмпирическую антибактериальную терапию, основываясь на том, какие именно микроорганизмы чаще всего вызывают то или иное заболевание (табл. 11.1) и к каким антибиотикам эти возбудители наиболее чувствительны.

2. Назначить стартовую эмпирическую терапию с учетом бактериального пейзажа отделения, т. е. той микрофлоры, которая наиболее часто встречается у больных в данном отделении, и изменяющейся ее чувствительности под воздействием антибиотиков. В данном случае для получения такой информации необходимо проводить бактериальный мониторинг в отделении и в целом по больнице.

В качестве примера приведем данные анализа чувствительности микрофлоры к антибиотикам, разрешенным при беременности. Эти сведения были получены при проведении бактериального мониторинга в Донецком региональном центре охраны материнства и детства (2003).

Из приведенных данных видно, что грам(+) флора в 50% случаев чувствительна только к *ампициллину* (из всех антибактериальных препаратов пенициллинового ряда). Более чувствительной она оказалась к цефалоспорином, причем наибольшая чувствительность — к цефалоспорином I поколения (*рефлин*), а вот чувствительность к цефалоспорином II (*зинацеф*) и III поколений (*фортум*, *офрамакс*) оказалась хоть и выше, чем к пенициллинам, но ниже, чем к цефалоспорином I поколения. Значит, для данного лечебного учреждения наиболее рациональной стартовой антибактериальной

Таблица 11.1. Патогенные микроорганизмы, вызывающие некоторые ГВЗ у беременных и родильниц

Заболевание	Грам(+)	Грам(-)	Анаэробы и атипичные
Бессимптомная бактериурия		<i>E. coli</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	
Бактериальный вагиноз			<i>Bacteroides</i> <i>Peptococci</i> <i>Gardnerella vaginalis</i>
Гестационный пиелонефрит	<i>Staphylococcus</i> <i>Enterococcus</i>	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i>	
Внебольничная пневмония	<i>Staphylococcus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Chlamidia tr.</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Эндометриит, хориоамнионит	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus spp.</i> <i>Enterococcus spp.</i>	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Chlamidia tr.</i> <i>Mycoplasma hominis</i>

терапией при предполагаемой грам(+) флоре следует считать цефалоспорины I поколения.

Для грам(-) флоры пенициллины не эффективны, цефалоспорины I и II поколений эффективны менее чем в 40% случаев, наиболее эффективными являются цефалоспорины III поколения (эффективность > 60%), а из препаратов этой группы наиболее эффективен *форту* (80%). Значит, при предполагаемой грам(-) флоре у беременной с пиелонефритом в данном лечебно-профилактическом учреждении оптимальным будет *форту*. Назначение препаратов пенициллинового ряда в данном случае не только не принесет никакой пользы, но и может быть вредным, поскольку приведет к развитию дисбактериоза и тем самым усугубит течение основного заболевания.

Как долго необходимо проводить стартовую антибактериальную терапию?

До получения результатов бактериологического исследования и антибиотикограммы. Если данные о возбудителе и чувствительности к антибиотикам совпадают с начатой стартовой терапией, то лечение должно длиться столько, сколько того требует конкретное заболевание (например, при пиелонефрите — не менее 14 дней).

Если выделенный возбудитель не чувствителен к начатой терапии и требует назначения более мощных антибактериальных препаратов с более широким спектром действия, необходимо использовать антибиотики резерва. Для беременных такими препаратами являются макролиды.

Применение более мощных антибактериальных препаратов (аминогликозидов, карбапенемов, фторхинолонов и др.), которые не разрешены при беременности, возможно только в случае возникновения тяжелых ГВЗ, угрожающих жизни женщины (перитонит, сепсис и т. п.)

Профилактическое применение антибиотиков имеет целью предупредить развитие инфекции при высоком риске ее возникновения вследствие хирургических и других инвазивных вмешательств. Согласно классификации Национального Исследовательского Совета США (NRC), все хирургические операции подразделяют на: «чистые», «условно чистые», «загрязненные» (контаминированные) и «грязные» (инфицированные). Риск развития послеоперационных нагноений при «чистых» операциях не превышает 5%, при «условно чистых» — 7-10%, при «загрязненных» — 12-20%, «грязных» — более 20%.

Вопросам *антибиотикопрофилактики* в литературе последних лет уделено значительное внимание. Каковы же должны быть критерии выбора антибиотиков для профилактики ГВЗ у женщин группы риска — например, при планируемом оперативном родо-разрешении?

1. Прежде всего спектр активности антибиотиков должен соответствовать спектру наиболее часто встречающихся возбудителей послеоперационных инфекций. Препарат должен быть активным в отношении грамположительной флоры кожных покровов, в первую очередь золотистого и эпидермального стафилококка, поскольку именно стафилококки вызывают до 79% от общего числа послеоперационных нагноений.

2. Антибиотик должен перекрывать дополнительные группы эндогенных микроорганизмов, которые контаминируют рану при нарушении целостности внутренних органов или слизистых оболочек.

3. Препарат должен иметь в то же время достаточно узкий спектр активности, чтобы уменьшить риск селективного подавления и колонизации резистентными микроорганизмами.

Однако антибиотикопрофилактика, подкупающая своей простотой, эффективностью и экономичностью, кажущаяся «панацеей» от ГВЗ, имеет и другую «сторону медали» — формирование резистентности микроорганизмов, патогенной и условно-патогенной флоры к антибиотикам. Безумное, бесконтрольное и длительное применение одних и тех же антибактериальных препаратов в лечебном учреждении даже с такой благой целью, как антибиотикопрофилактика, может привести и, как показывает опыт, очень быстро приводит к формированию штаммов, резистентных даже к самым современным антибиотикам.

Чтобы предотвратить возникновение антибиотикорезистентных штаммов в родовспомогательных учреждениях, следует в каждом акушерском стационаре разработать соответствующую антибактериальную политику, основой которой должен быть бактериальный мониторинг, позволяющий следить за видовым составом и чувствительностью бактериальных возбудителей и в зависимости от этого гибко управлять антибактериальной терапией.

Беременность и иммунизация

Беременность — относительное противопоказание для иммунизации, особенно ослабленными (живыми) штаммами возбудителей инфекций, так как имеется теоретический риск передачи их к плоду.

Показания для иммунизации при беременности:

1. Пассивная иммунизация столбнячным или дифтерийным анатоксином, введение вакцины от гепатита В могут быть безопасны для неиммунных женщин.

2. Иммунизация особенно показана, если беременная работает в местах, где может быть контакт с больными или людьми из очага эпидемии или имеется контакт с биологическими жидкостями.

3. Лица с хроническими заболеваниями (астма, бронхит, кистозный фиброз, диабет или ВИЧ) могут нуждаться в вакцинации от гриппа или пневмококка.

4. Если беременная собирается в эндемичный район (желтая лихорадка, холера, полиомиелит), ее можно привить, но инактивированной субстанцией.

Использование различных вариантов человеческого иммуноглобулина внутримышечно может изменять течение заболевания у матери, но не влияет на течение инфекции у плода. Для получения

эффекта от пассивной иммунизации наиболее оптимальным является применение внутривенного человеческого иммуноглобулина, особенно в комплексе лечебных мероприятий при хронических вирусных и TORCH-инфекциях.

Выводы

Таким образом, фармакотерапия во время беременности вообще, а тем более терапия инфекций, — достаточно трудная и ответственная задача.

Основной принцип «Не навреди» здесь особенно актуален. Врач при решении вопроса выбора лекарственного препарата должен исходить из трех основных принципов:

- диагноза, а следовательно, предполагаемого возбудителя;
- возможности использования того или иного препарата во время беременности;
- ориентируясь на общие рекомендации и протоколы, по возможности, учитывать данные бактериального мониторинга в конкретном регионе и/или лечебном учреждении.

ЛИТЕРАТУРА

Березняков И.Г. Внутрибольничные инфекции. Лекции для врачей. — Харьков: Изд-во «Константа», 2001. — 50 с.

Березняков И.Г. Резистентность микробов к антибиотикам // Клиническая антибиотикотерапия. — 1999. — № 1. — С. 27-31.

Березняков И.Г. Резистентность к антибиотикам: причины, механизмы, пути преодоления // Клиническая антибиотикотерапия. — 2001. — № 4 (12). — С. 18-21.

Березняков И.Г. Проблема антибиотикорезистентности в практике врача-интерниста // Мистецтво лікування. — 2003. — № 5 (5). — С. 54-58.

Галалу СИ., Талалаенко ЮА., Кабанько Т.П., Костенко В.С., Джоджуа Т.В. Акушерская фармакотерапия и безопасность применения лекарственных препаратов при беременности и лактации: Учеб. пособие — Донецк, 2001. — 234 с.

Грищенко О.В., Сторчак А.В., Шевченко О.И., Яковлева ТА., Коровой СВ. Выбор антибактериальной терапии при материнско-плодовой инфекции // Клиническая антибиотикотерапия. — 2003. — № 3 (23). — С. 20-22.

Зайченко А.В., Шевченко О.И., Викторов А.П., Сторчак А.В. Основы рационального применения лекарств и фармацевтической опеки в аку-

шерско-гинекологической практике / Под ред. И.А. Зупанца, О.В. Грищенко. — Харьков: Золотые страницы, 2003. — 304 с.

Кавалец М. Антибиотики — бомба замедленного действия // Лаб. диагностика. — 2002. — № 3. — С. 29-31.

Коэн С, Гольдштейн Э. Беременность и инфекционные болезни // Акушерство. Справочник Калифорнийского университета / Под ред. К. Нис-вандера, А. Эванса; Пер. с англ. — М.: Практика, 1999. — С. 209-251.

Майоров М.В. Антибактериальная терапия при беременности и лактации // Провизор. — 2004. — № 1.

Нетяженко В.З. Подолання резистентності мікроорганізмів до антибіотиків — прямий шлях до раціональної антибіотикотерапії // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. — 2001. — № 3 (16). — С. 64-70.

Нізова Н.М., Посохова С.П., Мальярчук Н.І. Профілактика гнійно-септичних ускладнень при операції кесарського розтину: Методична розробка. — Одеса, 2001. — 24 с.

Озоровский Т. Больничная политика в антибиотикотерапии. Как внедрять (на примере Польши) // Новости BIOMERIEUX. — 2002. — № 2 (1). — С. 2-6.

Страчунский Л.С., Белоусов С.Н., Козлов С.Н. Антибактериальная терапия: Практическое руководство. — М.: «Фамединфо», 2000. — 190 с.

Усенко Л.В. Современные подходы к рациональной антибактериальной терапии в условиях ОРИТ: Методические рекомендации. — Днепропетровск, 2002. — 28 с.

Шалимов АЛ., Грубник В.В., Ткаченко А.И., Осипенко О.В. Инфекционный контроль в хирургии. — К., 2000. — 176 с.

Шатиrop А.В., Покас Е.В. Антибиотики и их воздействие на возбудителей оппортунистических и нозокомиальных инфекций // Лаб. диагностика. — 2002. — № 3. — С. 23-28.

Яковлев СВ., Яковлев В.П. Современная антибактериальная терапия в таблицах // Консилиум. — 1999. — Т. 1, № 1. — С. 23-31.

Barbosa T.M., Levy S.B. Antibiotic use and resistance: what lies beneath! //APUA Newsletter. — 2001. — Vol. 19, N 1. — P. 1-3.

Connolly A.M., Thorp J.MJr. Urinary tract infection in pregnancy // Urol. Clin. North Am. — 1999. — Vol. 24. — P. 779-787.

Current anti-infective therapy. Special issue: Reports on recent congress presentations and publications on sulbactam/ampicillin. — New York: Academy. — Professional Information Services, Inc., 2000. — P. 308-319.

Dashe J.S., Gilstrap L.C. Antibiotic use in pregnancy // Obst. Gynecol. Clin. North Am. — 1997. — Vol. 24. — P. 617-629.

Infections in pregnancy / Gilstrap II Larry C, Sebastian Faro. — 2nd ed. — John Wiley & Sons, Inc., 1997. — 345 p.

----- **Глава 11** -----

Levy S.B. The challenge of antibiotic resistance // Scientific American. — 1998. — Vol. 278. — P. 32-39.

Obstetric and gynecologic infectious disease / Ed. Joseph G Pastorec, II. — New York: Raven Press, 1994. — 798 p.

Towner K.J. The problem of resistance. / In: Ed. Greenwood. Antimicrobial chemotherapy. — 4th ed. — Oxford, New York: Oxford University Press. — 2001. — P. 137-144.

Towner K.J. Mechanisms of acquired resistance. In: Ed. Greenwood. Antimicrobial chemotherapy. 4th ed. Oxford, New York: Oxford University Press. — 2001. — P. 144-155.

ГЛАВА 12

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ТРАНСФУЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ГЕМОКОРРЕКЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИЙ

СВ. Чермных

Лечение инфекционной патологии продолжает оставаться актуальной проблемой в практике акушеров-гинекологов и неонатологов. До настоящего времени не удастся справиться с инфекциями, несмотря на широкое использование антибиотиков.

Практически нет инфекционных заболеваний, которые бы не сопровождались значительной интоксикацией, причем последняя и определяет тяжесть состояния, являясь основным механизмом танатогенеза, существенно влияя на общий исход заболевания. Структура *эндотоксикоза* складывается из бактериальных эндо- и экзотоксинов, поступающих в циркуляцию продуктов воспаления и тканевой деструкции из первичных очагов воспаления, вторичных метаболических расстройств и токсического иммунодефицита. Клинические проявления различных инфекций многолики, так же, как и разнообразна тропность и избирательность органных поражений в результате эндотоксикоза (поражение миокарда при дифтерии, печени при вирусных гепатитах, лептоспирозе, головного мозга при энцефалите, ботулизме и т. д.). Однако в большинстве случаев наблюдаются сочетанные поражения многих органов и систем.

По современным представлениям, гнойно-септические заболевания (ГСЗ) развиваются не вследствие прогрессирующей инфек-

ции, а в результате генерализованного воспаления, общей реакции организма. В последние годы ГСЗ трансформировались в *синдром эндогенной интоксикации* (СЭИ) — сложный патологический процесс, неоднородный по этиологии и тяжести течения, сопровождающийся нарушением микро- и макроциркуляции крови, водно-электролитного баланса, кислотно-основного равновесия, структурными и ультраструктурными изменениями механизмов естественной детоксикации, развитием депрессии иммунной системы на фоне накопления в организме избыточного количества продуктов промежуточного, конечного или «извращенного» метаболизма, оказывающих токсическое воздействие на органы и системы жизнеобеспечения. Для развития эндотоксикоза необходимы два условия — избыточное образование токсических веществ и функциональная недостаточность органов и систем защиты. Любые патологические процессы у беременных, особенно на фоне экстрагенитальных и инфекционных заболеваний, приводящие к гипоксии, способствуют повреждению клеток и запускают компенсаторные механизмы по обезвреживанию и удалению образующихся эндогенных токсических веществ. При длительном массивном воздействии повреждающих факторов компенсаторные защитные резервы организма истощаются и нарастающие метаболические нарушения приводят к развитию эндогенной интоксикации в системе мать-плацента-плод. На фоне эндотоксикоза в организме матери меняются условия для развития плода, причем пораженную плаценту можно рассматривать как постоянно действующий источник и резервуар токсических веществ. После родов система мать-молочная железа-плод является аналогом системы мать-плацента-плод.

Среди решающих факторов неблагоприятного исхода при гнойно-септических заболеваниях и осложнениях выступают:

- поздняя диагностика;
- бессистемная инфузионно-трансфузионная терапия;
- нерациональная антибактериальная терапия;
- **отсутствие эфферентных методов лечения.**

Увеличение частоты побочных реакций и осложнений, появившихся в результате проведения лекарственной терапии инфекционных заболеваний, гнойно-воспалительных осложнений, а также отсутствие эффекта в случае использования только традиционных методов лечения, требуют поиска новых подходов к решению проблемы борьбы с инфекцией. Одним из них является внедрение методов трансфузиологической гемокоррекции (МТГ), которые позволяют расширить возможности в оказании профилактических

(в группе риска) и лечебных мероприятий при гнойно-воспалительных заболеваниях и осложнениях, бактериальных и вирусных инфекциях. При большинстве хронических заболеваний, когда внешних признаков эндотоксикоза нет, имеются существенные расстройства внутренней среды, определяющие течение этих заболеваний. В таких случаях эфферентная терапия сочетается с фотогемотерапией для более эффективного восстановления сдвигов в иммунной системе.

Трансфузиологическая гемокоррекция — целенаправленные экстра- и интракорпоральные воздействия (биологическое, химическое, механическое, физическое или фармакологическое) на морфологический состав и физиологические свойства крови или другой жидкой среды организма (отдельные компоненты крови, лимфу, спинномозговую или асцитическую жидкость, раневое отделяемое и т. д.) с целью управления функциями тканей, органов и систем организма. МТГ можно разделить на две большие группы — эфферентные и неэфферентные (табл. 12.1).

Эфферентные методы трансфузиологической гемокоррекции — извлечение и последующее удаление из крови и других жидких сред организма, находящихся в экстракорпоральном контуре, раз-

Таблица 12.1. Методы трансфузиологической гемокоррекции (А.А. Рагимов, И.Н. Соловьева, Москва, 2003)

Эфферентные	Неэфферентные
Ультрафильтрация Гемофильтрация (ГФ) Плазмофильтрация Лимфосорбция Гемосорбция (ГС) Ликворосорбция Иммунная сорбция Аффинная сорбция Плазмаферез (ПА), плазмосорбция (ПС) Цитаферез Гемодиафильтрация Перитонеальный диализ Кишечный диализ	Ультрафиолетовое облучение аутокрови (АУФОК) Лазерное облучение крови (ЭЛОК) Радиационное облучение крови и тканевых жидкостей Лекарственная обработка отдельных компонентов крови — лейкоцитов, лимфоцитов и др. Озонотерапия (ОТ)

личных субстратов: молекул газов, воды, биологически активных веществ, электролитов, химических соединений, или целиком жидких сред и их компонентов — плазмы, лимфы, клеток крови, ликвора, раневого отделяемого или цельной крови.

Неэфферентные методы трансфузиологической гемокоррекции — методы физического (например, световое или радиационное облучение, нагревание, охлаждение), механического, химического или фармакологического воздействия на кровь и другие жидкие среды организма или их компоненты без непосредственного удаления из них каких-либо субстратов.

С помощью определенных *технологий* (мембранной, центрифужной, сорбционной, преципитационной, электромагнитной, электрохимической) МТГ моделируют одно или несколько основных направлений физиологической детоксикации в организме человека: разведение и иммобилизацию, биотрансформацию, удаление токсических субстанций. Комплексное воздействие эфферентной терапии на организм больного проявляется сочетанием *трех групп эффектов*: специфических (детоксикация, иммуно-, реокоррекция), неспецифических (гемодинамические реакции, перераспределение клеток крови, активация эндокринных и катаболических процессов и т. д.), дополнительных (искусственная управляемая гемодилюция, введение инфузионных и трансфузионных средств, медикаментозных препаратов направленного действия и т. д.).

Основные механизмы воздействия МТГ:

- прямое выведение и биотрансформация патологических субстратов (антигенов, антител, ЦИК, биологически активных веществ и т. п.);
- удаление грубодисперсных белков и продуктов их деградации;
- активация факторов антиоксидантной защиты;
- восстановление функциональных возможностей собственных органов и систем детоксикации;
- улучшение свойств моноцитарно-макрофагальной системы;
- изменение сосудистого тонуса;
- снижение вязкости крови, общего периферического сопротивления;
- улучшение агрегационных характеристик клеток крови, повышение пластичности и деформируемости эритроцитов;
- улучшение микроциркуляции, возрастание транскапиллярного обмена;

— оптимизация обменных нарушений, кислородного и тканевого метаболизма;

— разблокирование клеточных рецепторов, что приводит к повышению чувствительности к эндогенным и медикаментозным веществам;

— активизация гемопоэза, регенеративных процессов.

На этапе *планирования беременности* и в дородовом отделении показаниями к МТГ являются:

— хронические воспалительные заболевания половых органов, часто рецидивирующие, не поддающиеся лечению традиционными методами;

— экстрагенитальные очаги инфекции;

— цитомегаловирусная и герпетическая инфекции;

— сопутствующая экстрагенитальная патология (сахарный диабет, пиелонефрит, анемия и др.);

— преэклампсия;

— аллергические, изо- и аутоиммунные состояния, АФС, ДВС-синдром.

У таких больных группы риска по развитию гнойно-септических осложнений (ГСО) септический процесс чаще осложняется полиорганной недостаточностью в связи с быстрым развитием синдрома общей воспалительной реакции, нарушением микроциркуляции и гемостаза. Эфферентная терапия в этих случаях выступает лечебной мерой основной патологии и средством профилактики воспалительных осложнений.

В *послеродовом отделении* МТГ предназначены для лечения и профилактики воспалительных осложнений и показаны прежде всего:

— при осложненном течении послеродового периода, сопровождающемся синдромом эндогенной интоксикации (метроэндометрит, перитонит, раневая инфекция);

— как профилактика гнойно-септических осложнений у женщин с факторами риска: патологические и осложненные роды, преэклампсия, эклампсия, кровотечение и гемотрансфузия, длительный безводный промежуток, повреждение мягких тканей, оперативные роды, наличие генитальных и экстрагенитальных очагов инфекции, длительная и массивная лекарственная терапия, осложненный эпидемиологический и аллергологический анамнез;

— и, как эстафета, при продолжении терапии, начатой раньше в комплексном лечении экстрагенитальной и аутоиммунной патологии (анемия, бронхиальная астма, сахарный диабет, антифосфо-липидный синдром, гломерулонефрит, пневмония, СКВ и т. п.).

Ни один из методов сам по себе не решает проблему ликвидации эндогенной интоксикации. Для достижения желаемого результата при ГСЗ необходима комбинация методов гемокоррекции в одном экстракорпоральном контуре, выполнение сочетанных операций друг за другом или параллельно. Это позволяет потенцировать эффекты основной операции, нивелировать ее отрицательное действие или увеличивать селективность. Например, между сеансами плазмафереза проводится лазерное или ультрафиолетовое облучение крови, положительный эффект при этом достигается в 90% случаев.

Группу риска по внутриутробному инфицированию, гипоксии, нарушению развития плода, его внутриутробной гибели, невынашиванию составляют беременные с *урогенитальной* и *вирусной* инфекциями. Основной причиной развития и хронизации этих инфекций считают ослабление защитных сил организма вследствие перенесенных ранее заболеваний и различных видов экзо- и эндотоксикозов. Длительная антибактериальная терапия нередко приводит к тяжелому дисбактериозу кишечника и активизации условно-патогенной флоры. Кроме того, во время беременности необходимо придерживаться некоторых ограничений в медикаментозной терапии. Наиболее патогенетически обоснованным подходом к лечению этих хроникоинфекций является эфферентная терапия, направленная на выведение тех патологических продуктов, которые способствовали вторичной иммунодепрессии, а также квантовые методы иммуностимуляции, озонотерапия.

По данным целого ряда авторов, методом выбора для лечения и профилактики хронической рецидивирующей *герпетической* и *цитомегаловирусной инфекции* как на этапе планирования, так и во время беременности, является плазмаферез. Он оказывает эффект детоксикации, стимулирует клеточный, гуморальный иммунитет и реакции неспецифической резистентности. Проведение плазмафереза показано при наличии антигенов к ВПГ, ЦМВ в цервикальном канале, повышении коагулянтных свойств и нарушении реологических показателей крови, дисбалансе иммунологических параметров, высоком уровне в сыворотке крови циркулирующих иммунных комплексов и иммуноглобулинов М, G, E, A, отягощенном акушерском и гинекологическом анамнезе (невынашивание, бесплодие), осложненном течении настоящей беременности (токсикоз, преэклампсия, фетоплацентарная недостаточность). Плазмаферез проводится как до, так и в любом сроке беременности, курс терапии — 2-3 сеанса через 1-2 дня, далее — по показаниям. Плазмаферез сочетается с АУФОК, ЭЛОК, озонотерапией, применением

нормального человеческого иммуноглобулина для внутривенного введения, специфического иммуноглобулина, метаболической терапией. После проведения такой терапии отмечается нормализация субпопуляционного состава Т-клеточной системы, иммунорегуляторного индекса, количества циркулирующих иммунных комплексов, местно в цервикальном канале увеличивается в 4 раза содержание лизоцима. У 84% пролеченных пациенток, планирующих беременность, в течение 6 месяцев не наблюдалось рецидива вирусной инфекции без назначения химиотерапии, в 97% беременность завершилась благополучно.

Хроническое воспаление придатков матки характеризуется затяжным, часто рецидивирующим течением, развитием осложнений (бесплодие, нарушение менструального цикла, болевой синдром и т.п.), резистентностью к проводимой терапии. Применение антибактериальной терапии не решает в полной мере данной проблемы, т. к. при длительно текущем хроническом воспалении отмечаются выраженные склеротические и дистрофические изменения, ведущие к морфологическим и функциональным нарушениям. В настоящее время доказано, что условно-патогенные микроорганизмы имеют много общих антигенов с тканями организма-хозяина. Этим обусловлена возможность их прямого участия в такой патологии, как самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды, преждевременное излитие околоплодных вод, интранатальная гипоксия плода.

Персистирующая вирусная инфекция ведет к индукции аутоиммунных реакций, развитию локальных иммунологических процессов, активации системы гемостаза и развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Комплекс этих изменений нарушает процессы инвазии и развития трофобласта, оказывает прямое и опосредованное эмбриотоксическое действие, что в конечном итоге заканчивается прерыванием беременности. Активация макрофагов, лимфоцитов и естественных киллеров приводит к запуску цитокинового каскада.

В основе острого и хронического воспаления лежит нарушение баланса между синтезом провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, что ведет к усилению системных и локальных признаков воспаления. Таким образом, при лечении воспалительного процесса встает вопрос не только о том, как долго проводить антибактериальную терапию, но и о том, как нормализовать цитокиновый баланс, как погасить прокоагулянтный каскад. С помощью плазмафереза и сорбционных методов возможно удаление из кровеносного русла средних молекул, растворимых форм рецепто-

ров и их агонистов. Лечение хронического сальпингоофорита должно быть комплексным, с использованием средств, оказывающих этиотропное и патогенетическое воздействие на все звенья развития воспаления (рис. 12.1). При лечении хронических воспалительных заболеваниях гениталий с применением ПА отмечаются усиление влияния активирующих десинхронизирующих структур головного мозга, восстановление корково-подкорковых взаимоотношений, нормализация характера электрической активности головного мозга и ответных реакций на афферентные раздражители, состояния гипоталамо-гипофизарной системы, функции яичников и надпочечников.

Это способствует исчезновению болевого синдрома в 72% случаев, нормализации сексуальной и менструальной функций в 78% наблюдений, восстановление репродуктивной функции после лечения с использованием ПА имеет место у 38% больных. ПА является эффективным методом в лечении нарушений в системе гемостаза и у женщин с хроническим сальпингоофоритом и бесплодием, проведение его целесообразно в подготовке к ЭКО и переносу эмбриона.

Сепсис относится к «управляемым» причинам в структуре материнской смертности, профилактика которой должна строиться не только на правильной врачебной тактике, но и на современной инструментальной базе, т. е. наряду с высокой квалификацией врачей должны быть условия, позволяющие применять современные технологии лечения. Анализ причин материнской смертности от акушерского сепсиса российских коллег, опыт нашей работы показал необходимость более широкого внедрения в практику акушерских стационаров МТГ, которые наряду с современными программами инфузионной и антибактериальной терапии позволяют управлять ситуацией при неотложных состояниях. При гнойно-септических осложнениях антибиотики применимы на ранних этапах заболевания, а при синдроме системного воспалительного ответа только сочетание с эфферентными методами дает какую-то надежду на спасение, особенно при развившемся синдроме полиорганной недостаточности, причем МТГ лучше применять, когда еще нет критической, «провальной» ситуации.

В последнее время отмечается *снижение приоритетного значения антибактериальной терапии* в лечении ГСЗ. Известна возрастающая лекарственная резистентность микроорганизмов, что вынуждает использовать ударные дозы антибиотиков, при этом быстрее происходит аллергизация, развиваются дисбактериоз, генерализованные формы кандидоза, проявляются гепато-нефро-ото-токсические эффекты. Выявлено и повышение уровня свободного



Рис. 12.1. Основные лечебные мероприятия при хроническом воспалительном процессе в придатках матки (И.С. Сидорова с соавт., Москва, 2003)

эндотоксина на 50%, что обеспечивается разрушением бактериальных мембран. Кроме того, антибиотики эффективны только при сохранных иммунных реакциях, при иммуносупрессии они не приносят значительного успеха. Перитонеальный экссудат, наложение фибрина, инфицированные кровяные сгустки и девитализированные ткани служат питательной средой для микроорганизмов и не всегда доступны воздействию антибиотиков и антисептиков. Гнойно-септические заболевания, особенно септический шок, всегда сопровождаются развитием процессов тромбообразования, свойственных синдрому ДВС. Возникающие при этом агрегаты, особенно тромбы, «замуровывают» микробные частицы, создавая благоприятные условия для некробиотических процессов и затрудняя воздействие естественных элиминирующих факторов и лекарственных средств. Таким образом, терапия ГСЗ должна быть комплексной, интенсивной, включающей как общее воздействие на организм, так и на первичный очаг инфекции. Лечение должно проводиться с учетом патофизиологических особенностей системного воспаления.

Лечебная тактика должна включать:

- диагностику ГСЗ;
- устранение источника ГСЗ;
- консервативные мероприятия;
- активные методы детоксикации.

Основное направление терапии — разрыв цепной реакции воспаления, снижение токсичной концентрации эндогенных медиаторов и препятствие их синтезу, связывание и удаление их на наиболее ранних этапах развития заболевания. МТГ расширяют возможности лечебных воздействий, позволяют удалять из организма различные токсические вещества, разгружать органы естественной детоксикации, восстанавливать их функцию. Очень важно то, что МТГ, устраняя полиорганные нарушения, *предупреждают развитие необратимости*, улучшая результаты лечения. Они обладают выраженным детоксикационным, антигипоксическим, противовоспалительным, иммунокорригирующим действием при минимальном использовании медикаментозных средств.

Плазмаферез включается в программу комплексной интенсивной терапии у больных с *эндогенной интоксикацией*, вызванной различными причинами. Он эффективен при многих острых и хронических заболеваниях и в комплексной терапии позволяет получить у большего числа больных положительные результаты, сократить сроки лечения, уменьшить вероятность хронизации заболевания. При хронических заболеваниях можно не только купи-

ровать очередное обострение, но и увеличить сроки ремиссии, предупредить или отсрочить рецидивы болезни.

При *гнойно-септических процессах* различной локализации и интенсивности ПА обеспечивает более быстрое улучшение клинического состояния больных (снижение температуры тела, уменьшение одышки, нормализацию артериального давления и пульса), нормализацию лабораторных показателей, по сравнению с больными, пролеченными без применения ПА. В частности, лейкоцитарный индекс интоксикации снижается в 1,5 раза, уровень молекул средней массы — в 2-3 раза. Согласно опыту нашей работы, наиболее эффективно применение ПА на ранних этапах заболевания, при средних объемах удаленной плазмы (ОУП) и при удаленном очаге инфекции. При наличии очага инфекции ПА можно использовать в качестве подготовки к радикальной операции. Причем при эндометрите, первичном перитоните МТГ дают шанс сохранения органа при правильном их назначении.

Своевременно поставленный клинический диагноз в значительной степени позволяет определить выбор начальной интенсивной терапии, а часто — соблюсти *принцип «золотого часа»*. Известно, что эффективность интенсивной терапии любого критического состояния во многом определяется наряду с выбором средств и методов, ее *своевременностью*.

Например, в *отделении реанимации и интенсивной терапии* при тяжелых формах инфекционных осложнений у родильниц целесообразна двухэтапная методика проведения плазмафереза. На первом этапе терапии плазмаферез проводится в 1-2-е сутки манифестации гнойно-септического осложнения до оперативного лечения гнойного очага с плазмоексфузией не менее 50% объема циркулирующей плазмы (ОЦП), что позволяет выполнить хирургическое вмешательство при стабильной гемодинамике и купированном ДВС-синдроме. На втором этапе плазмаферез проводится в раннем послеоперационном периоде (70% ОЦП) с целью удаления из кровотока токсических субстанций, наибольший выброс которых происходит во время операции. Плазмозамещение в этой ситуации осуществляется кристаллоидными, коллоидными растворами, свежезамороженной донорской плазмой, альбумином. Такая тактика позволяет существенно снизить материнскую летальность (с 64 до 15,6% — в 4 раза). Проведение эфферентной терапии в более поздние сроки существенно не влияет на уровень летальности (табл. 12.2).

Возможности оказания помощи тяжелым больным расширяет выполнение *мембранного ПА*. Малый объем экстракорпорального

Таблица 12.2. Летальность у родильниц с гнойно-септическими осложнениями в зависимости от применения экстракорпоральных методов (А.Н. Дюгеев с соавт., 1996)

Программа терапии	Количество больных	Летальность
1. Без плазмафереза	20	13 (65%)
2. Проведенный плазмаферез	18	7 (38%)
— ранний (до 2-х сут.)	12	2 (16,6%)
— поздний (от 2-х сут. и далее)	6	5 (82,3%)

контура позволяет проводить операцию больным с нестабильной гемодинамикой, сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточностью. Мы имеем большой опыт проведения непрерывного мембранного плазмафереза с помощью аппаратов «Гемос ПФ-12» и «Гемофеникс» (Москва).

Почти в 90% случаев *синдром полиорганной недостаточности* (СПОН) имеет инфекционную природу. В случаях развившегося синдрома полиорганной недостаточности необходимо проведение гемофильтрации или гемодиализа, сорбционных методов, квантовой гемотерапии. В настоящее время многие специалисты при ГСЗ отдают предпочтение изолированной продленной гемофильтрации (ГФ). Это объясняется удалением медиаторов воспаления, цитокинов, депрессантов миокарда. ГФ является методом выбора при синдроме полиорганной недостаточности, особенно при развитии «шокового легкого». Применение этих методов перспективно у беременных с недостаточностью кровообращения, у больных с ГСЗ и ГСО на фоне патологии почек и печени. При наличии острой или хронической почечной недостаточности, сопровождающейся нарушением экскреторной функции почек, задержкой воды и низкомолекулярных шлаков, методом выбора является гемодиализ. При септическом шоке необходимо сочетание гемодиализа и гемофильтрации. Метод каскадной плазмофильтрации позволяет удалить высокомолекулярную часть плазмы, антитела и иммунные комплексы, что в большинстве наблюдений не требует замещения удаляемого объема белками.

Абсолютными противопоказаниями к МТГ в этих случаях являются:

- необратимые повреждения головного мозга и других жизненно важных органов;
- неостановленное кровотечение.

Одновременно с плазмаферезом целесообразно использовать *гастроэнтэросорбцию*, так как желудочно-кишечный тракт при ГСЗ сам становится источником эндотоксемии.

Перитонит сопровождается тяжелой эндотоксемией: активная антибактериальная терапия, мобилизация собственных защитных сил приводят к массовому лизису бактерий и деструкции клеток с освобождением огромного количества эндо- и экзотоксинов, которые способствуют высвобождению других биологически активных веществ. Массированное накопление в крови самых разных эндотоксинов в условиях истощения и недостаточности систем естественной детоксикации приводит к стойкой токсемии, основным последствием которой является синдром полиорганной недостаточности. Все эти факторы продолжают свое отрицательное воздействие даже после ликвидации источника перитонита. Это делает обоснованным проведение комплексных интенсивных курсов эфферентной, фотогомо- и окислительной терапии. При этом массивный плазмообмен с замещением удаляемой плазмы свежемороженой донорской плазмой в объеме 0,7-1,2 ОЦП способствует наиболее быстрому и качественному восстановлению гомеостаза.

Развитию острой печеночной недостаточности при вирусных гепатитах способствует не столько прямое воздействие вирусов, повреждающих гепатоциты, сколько целый каскад метаболических расстройств с накоплением высокотоксичных продуктов. Все это с особой остротой определяет необходимость проведения детоксикации и эфферентной терапии на высоте проявлений синдрома эндогенной интоксикации наряду с мерами по иммуностимуляции методами квантовой терапии, использованием непрямого экстро-химического окисления крови.

При *кишечных инфекциях* определенное значение имеет и энтеросорбция, предотвращающая всасывание из просвета кишечника энтерогенных и бактериальных токсинов.

С целью усиления лечебного воздействия МТГ эффективны различные методы *обработки аутокрови и ее компонентов* (например, гипохлоритом натрия), гепаринокриопреципитация, АУФОК, озонированный физиологический раствор. В комплексной интенсивной терапии заслуживают внимания такие мероприятия, как гипербарическая оксигенация.

Фотомодифицированная кровь воздействует на нервную, эндокринную, ферментные системы организма, при этом ярко проявляется регулирующее, нормализующее ее действие на различные показатели гомеостаза и физиологические функции организма. Она позволяет повысить безопасность и лечебную эффективность таких

методов, как ПА и ГС. Сеансы АУФОК чередуются с процедурами ПА или ГС, либо во время этих операций проводится фотомодификация возвращаемой больному крови или взвеси эритроцитов. Это позволяет снизить гемостатический потенциал крови, ее вязкость и уменьшить дозу вводимого гепарина, а также повысить иммуно-корректирующий и реологический эффекты экстракорпоральной гемокоррекции.

Основные патогенетические механизмы и эффекты воздействия АУФОК:

- увеличение кислородной емкости за счет высокой степени насыщения гемоглобина кислородом, улучшение доставки кислорода и утилизации его тканями;
- улучшение реологических свойств и гемостатического потенциала крови и микроциркуляции;
- модуляция факторов неспецифической резистентности гуморального и клеточного иммунитета;
- активация процессов обмена и энергосинтеза;
- активация системы антиоксидантной защиты;
- увеличение активности протеолитических ферментов;
- благоприятное влияние на гормональный профиль организма;
- бактерицидный эффект и детоксикация.

АУФОК показан для включения в комплексную терапию больных с гнойно-септическими и воспалительными заболеваниями гениталий специфической и неспецифической природы, что уже через 2-3 сеанса улучшает общее состояние пациентов, снижает интенсивность боли из очага поражения и высокую температуру, улучшает центральное и периферическое кровообращение, снижает уровень эндогенной интоксикации. Показания и методика применения АУФОК в этих случаях зависят от тяжести состояния больных и степени нарушения в системе микроциркуляции. Обычно объем гемоэксфузии составляет 1,5-3 мл/кг массы тела, число сеансов — 5-10; при хроническом процессе АУФОК может применяться в качестве самостоятельной терапии, в острых ситуациях — в составе комплексного лечения, на фоне введения антибактериальных препаратов.

В акушерско-гинекологической практике методом выбора может стать *лазерное эндоваскулярное облучение крови (ЭЛОК)*. Лечебный эффект достигается за счет воздействия лазерного излучения на форменные элементы крови, белковые структуры плазмы и антиоксидантную систему. В результате облучения крови отмечаются активизация ферментов в эритроцитах, улучшение реологических и снижение коагуляционных свойств крови, изменения в

иммунной системе (повышению Т-хелперов и иммуноглобулинов), нормализация процессов перекисного окисления липидов, энергетического баланса организма, бактерицидный эффект. При проведении курса ПА (3 сеанса) с последующим курсом ЭЛОК (7 сеансов) получены положительные результаты в лечении генитального герпеса у супружеских пар: после лечения стойкой ремиссии удалось добиться у 76% пациентов. Применение лазерного облучения также целесообразно при лечении хронических неспецифических воспалительных заболеваний внутренних половых органов.

В нашей клинике успешно применяется метод трансфузии рентген-облученной вне организма аутокрови (РОВОАК) больным гинекологического отделения при подготовке и после оперативного лечения гнойных tuboовариальных образований, метроэндометри-та и перитонита на фоне ВМС, родильницам с СЭИ (особенно на фоне анемии), пациентам с экстрагенитальными очагами инфекции (фурункулезом, пиелонефритом, раневой инфекцией).

Механизм действия рентгенооблученной крови (РОВОАК):

- стимулирует целый ряд физиологических систем организма;
- происходит активация гемопоэза, особенно лимфомиелопоэза и мононуклеарной фагоцитирующей системы;
- активация регенераторных процессов;
- повышает устойчивость организма к патогенным воздействиям;
- повышается радиорезистентность организма и химиозащитный эффект;
- снижается площадь метастазов и появляется тенденция к уменьшению массы первичной опухоли;
- улучшаются функциональные показатели половой активности;
- антисептическое действие.

Методика проведения процедуры.

С помощью аппарата для лучевой терапии РУМ-11(17) производится облучение аутокрови (1-3 мл на 1 кг массы тела) во флаконе с консервантом в дозе около 100 килоРад (максимальная доза — 150-1500 Р/мин); оптимальная интегральная доза поглощения 120 Гр, с последующим внутривенным капельным введением пациенту.

Трансфузии РОВОАК способствуют нормализации цитокинового ответа на хроническую иммуносупрессию, вызванную микробным антигеном, активации собственной иммунной системы, позволяют быстрее снизить уровень эндогенной интоксикации,

ускорить нормализацию клинико-лабораторных данных и выздоровление больных.

Перспективно новое направление медицины — *озонотерапия*. Основными свойствами озона, обуславливающими целесообразность его применение в профилактике и лечении ГСО, является его бактерицидное и противовирусное действие. Механизм бактерицидного действия озона заключается в том, что биомембраны проницаемы для озона. Непосредственной причиной гибели бактерий при действии озона являются локальные повреждения плазматической мембраны, приводящие к утрате жизнеспособности бактериальной клетки и способности ее к размножению. В роли носителя, который реализует основные механизмы действия озона на весь организм в целом, могут быть ионные растворы (физиологический раствор, плазмозаменители, мази, растительные масла). При действии озона на кровь резко возрастает парциальное давление кислорода, усиливаются окислительно-восстановительные вне- и внутриклеточные процессы. При этом отмечается усиление активности иммунокомпетентных клеток периферической крови с включением эндогенных детоксикационных механизмов.

Биологические эффекты озона:

- прямой дезинфицирующий и улучшающий трофику эффект;
- системное антибактериальное действие;
- противовирусное действие;
- повышение пластичности эритроцитов;
- улучшение кислородного метаболизма в эритроцитах;
- активизация антиоксидантных ферментов;
- оптимизация центральной и системной гемодинамики, дыхания, улучшение периферического кровоснабжения, повышение иммунологического статуса.

Варианты применения озонотерапии:

- внутривенное введение озонированного физиологического раствора (ОФР);
- проточные влагалищные инсуффляции;
- влагалищное орошение ОФР;
- озонированные антисептические растворы для повязок, санации ран и полостей, перитонеального лаважа и диализ;
- ректальные инсуффляции;
- малая аутогемоозонотерапия;
- большая аутогемоозонотерапия;
- озонированное оливковое масло для аппликаций и перорального применения;
- озонированная дистиллированная вода.

Показания для ОТ при ГСЗ в акушерстве и гинекологии.

В гинекологии: острый, подострый и хронический сальпинго-офорит, пельвиоперитонит, острый и хронический метроэндометрит, хронический кольпит, эндоцервицит, бактериальный вагиноз, генитальный герпес, папилломавирусная инфекция (остроконечные кондиломы), хронический пиелонефрит, цистит, гнойный перитонит, гнойные, долго не заживающие раны; трофические язвы; пролежни; острый тромбофлебит.

В акушерстве: наличие вирусной и бактериальной инфекции, пиелонефрит беременных, невынашивание беременности, хроническая фетоплацентарная недостаточность, синдром задержки внутриутробного развития плода, преэклампсия, анемия беременных.

Широкие возможности направленного транспорта лекарственных средств открывает *экстракорпоральная фармакотерапия (ЭФТ)* — использование клеток аутокрови для изменения их свойств и/или для направленного транспорта лекарственных средств. Идея селективного воздействия фармакологических средств на определенные клетки была актуальна всегда, но приблизиться к ее разрешению удалось лишь в настоящее время, благодаря разработке и внедрению в клиническую практику методов направленного транспорта лекарственных препаратов. Направленный транспорт лекарственных средств в охваченную патологическим процессом зону позволяет создать в ней высокую концентрацию вводимого препарата, максимально снизить нежелательные реакции организма на медикаментозное действие, снизить терапевтическую дозу препарата и кратность его введения. Методики, основанные на изменении свойств клеток аутокрови с целью использования их для направленного транспорта медикаментозных средств, можно объединить под общим названием *экстракорпоральная фармакотерапия*. С точки зрения биологической совместимости ЭФТ является самой выгодной методикой направленного транспорта. Клетки, которые используются для направленного транспорта, получили название «фармакоциты». Идея направленного транспорта реализуется использованием эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в качестве фармакоцитов — контейнеров для доставки лекарственных средств. В роли объекта для направленного транспорта могут выступать антибактериальные, химиотерапевтические средства, контрастные препараты и т. д., причем в этот перечень включаются все новые и новые медикаментозные вещества. Например, можно использовать клетки крови после соответствующей их обработки для транспорта в нужный орган

антибактериальных и других препаратов. Это позволяет в 2 раза уменьшить дозы медикаментов и способствовать максимальной их концентрации в очаге воспаления.

Выполнение экстракорпоральной антибиотикотерапии (ЭАТ) показано в лечении ГСЗ и ГСО с выраженным эндотоксикозом:

- метроэндометрита (в т. ч. после кесаревого сечения);
- гнойных заболеваний придатков матки;
- пельвиоперитонита, перитонита;
- сепсиса;
- урогенитальных инфекций;
- экстрагенитальной патологии (пневмония, остеомиелит, пиелонефрит).

Эффекты ЭАТ:

- сокращение длительности заболевания и лечения;
- снижение количества осложнений;
- возможность выполнения органосохраняющих операций;
- более быстрое очищение ран и разрастание грануляций;
- иммуностимуляция.

Преимущества направленного транспорта лекарств:

- избирательное накопление и создание высокой концентрации в пораженной зоне (в 2-20 раз);
- снижение токсичности и риска побочных реакций со стороны организма;
- возможность обойти естественные барьеры организма (слизистые оболочки, детоксикационную систему печени, иммунную систему);
- возможность уменьшить терапевтическую дозу и кратность введения в 6-8 раз;
- удлинение периода полувыведения и среднего времени удержания препарата.

Методика проведения экстракорпоральной антибиотикотерапии (ЭАТ):

1. Эксфузия крови (5-7 мл/кг).
2. Центрифугирование с целью получения клеточной массы.
3. Введение в клеточную массу высшей разовой дозы растворенного антибактериального препарата с добавлением 0,5-2 мл АТФ.
4. Инкубация клеточной смеси с антибиотиком в течение 20-25 минут при температуре 22-25 °С.
5. Аутогемотрансфузия.
6. Повторение сеансов каждые 24-48 часов 3-5 раз.

Экстракорпоральная антибиотикотерапия способствует более быстрому купированию проявлений эндогенной интоксикации, нормализации температуры тела, сокращению курса медикаментозного лечения и пребывания в стационаре. Включение ЭАТ в комплекс интенсивной терапии тяжелой преэклампсии на фоне пиелонефрита сокращает продолжительность лечения инфекции и дозу антибактериального препарата, способствует стабилизации гемодинамических показателей, пролонгированию беременности.

Сочетание условно-патогенных возбудителей, хламидий, ми-коплазм с вирусными инфекциями (ЦМВ, ВПГ) является отягощающим фактором для течения воспалительных заболеваний гениталий, приводит к длительному рецидивирующему течению с образованием гнойных tuboовариальных опухолей и потерей репродуктивной функции. При проведении органосохраняющих операций у этого контингента женщин в послеоперационном периоде часто возникают осложнения, связанные с недостаточной эффективностью проводимой терапии, и применение новейших антибактериальных препаратов не приводит к полному прекращению инфекционного процесса. Применение лечебного плазмафереза в сочетании с ЭАТ у таких больных позволяет повысить эффективность медикаментозной терапии, сократить продолжительность лечения инфекции и дозу антибактериального препарата, ускорить выздоровление больных и сохранить генеративную функцию у большинства пациенток.

Применение МТГ при острой и хронической инфекционной патологии позволяет предупреждать не только ранние, но и поздние органные расстройства, в десять раз снизить летальность. Кроме того, необходимо проводить восстановительные курсы эфферентной терапии в период ранней реконвалесценции, постинфекционной реабилитации. Рекомендуемые режимы проведения МТГ приведены в таблице 12.3.

В нашей клинике накоплен большой опыт применения эфферентных и неэфферентных методов трансфузиологической гемо-коррекции в различных клинических ситуациях. За время работы отделения гравитационной хирургии крови ДРЦОМД выполнено 3700 эфферентных операций, 10619 сеансов ультрафиолетового и рентгеноблучения аутокрови, 2898 сеансов озонотерапии, 11700 сеансов ГБО, всего пролечено более 8000 пациенток. Значительная часть МТГ выполнена у больных с наличием инфекции. И каждый раз мы убеждаемся в их эффективности при своевременном включении в комплексную терапию инфекционной патологии.

Таблица 12.3, Экстракорпоральные методы в профилактике и лечении ГВЗ и ГВО в акушерской практике

ГВЗ, ГВО	МТГ	Методика проведения
1	2	3
Инфекция I этапа (послеродовая язва, раневая инфекция, эндометрит)	АУФОК	№ 5-7 по 1,5-2 мл/кг массы тела 1 раз в 2 дня
	ЭЛОК	№ 5-7, экспозиция 15-20 мин, ежедневно
	РОВОАК	1,5-2,5 мл/кг массы тела, однократно, доза облучения 120 г
	ОТ	Местно — применение озонированного физ. раствора или дистиллированной воды с концентрацией 10-20 мг/л в виде орошений, примочек, промываний. Подкожное введение озono-кислородной смеси в края раны при концентрации озона 3-5 мг/л. В/венные капельные инфузии 200-400 мл озонированного физ. р-ра с концентрацией озона 2 мг/л, № 5-8 ежедневно или через день
Инфекция II этапа • метроэндо-метрит; • сальпинго-офорит	АУФОК	№ 5-7 по 1,5-2 мл/кг массы тела, ежедневно или 1 раз в 2 дня
	РОВОАК	1,5-2,5 мл/кг массы тела, однократно, доза облучения 120 Гр, при необходимости повторно через 10-14 дней
	ЭЛОК	№ 5-10, экспозиция 15-30 мин, ежедневно
	ПА	№ 2-4, ОУП 25-40% ОЦП, плазмозамещение кристаллоидами, коллоидами, белковыми препаратами (по показаниям) 1:1,2-1,5
	ОТ	В/венные капельные инфузии 200-400 мл озонированного физ. р-ра с концентрацией озона 2-2,5 мг/л, № 5-8 ежедневно или через день
• параметрит (после дренирования гнойника)	АУФОК	№ 5-7 по 1,5-2 мл/кг массы тела, ежедневно или через день
	ЭЛОК	№ 5-10, экспозиция 15-30 мин, ежедневно

1	2	3
	РОВОАК	1,5-2,5 мл/кг массы тела, однократно, доза облучения 120 Гр, при необходимости повторно через 10-14 дней
	ПА	При выраженных проявлениях эндогенной интоксикации, № 2-4, ОУП 25-40% ОЦП, плазмозамещение кристаллоидами, коллоидами, белковыми препаратами (по показаниям) 1:1,2-1,5
	ОТ	В/венные капельные инфузии 200-400 мл озонированного физ. р-ра с концентрацией озона 2-2,5 мг/л, № 5-8 ежедневно или через день. Ректальные инфузии озono-кисло-родной смеси с концентрацией 3-5 мг/л
Инфекция III этапа (перитонит)	АУФОК	№ 5-10 по 1,5-2 мл/кг массы тела, ежедневно или через день
	РОВОАК	№ 1-2 с интервалом 10-14 дней, 1,5-2,5 мл/кг массы тела, доза облучения 120 Гр
	ЭЛОК	№ 5-10, экспозиция 15-30 мин, ежедневно
	ПА	№ 3-4, ежедневно (по показаниям) или через 1-2 дня, после удаления основного источника инфекции, через 15-30 мин после сеанса АУФОК, ОУП 30-50% ОЦП, плазмозамещение кристаллоидами, коллоидами, белковыми препаратами 1:1,5-2
	ПС	В пред- или послеоперационном периоде № 1-2, в объеме 1,5-2 ОЦП
	ОТ	Промывание брюшной полости озонированным физиологическим раствором, полученным при концентрации озона на выходе 5-10 мг/л, в количестве 3 л. В/венные капельные инфузии 200-400 мл озонированного физ. р-ра с концентрацией озона 2-2,5 мг/л, № 5-10 ежедневно или через день. Ректальные инфузии на 2-3 сутки послеоперационного периода озono-кисло-родной смеси с концентрацией 3-5 мг/л, в объеме 300-600 мл

1	2	3
Инфекция IV этапа (сепсис)	ПА	Удаление основного источника инфекции, многокомпонентная антибактериальная и инфузионная терапия. № 2-3 ежедневно или через день (в зависимости от тяжести состояния и выраженности ЭИ). ОУП 30-50% ОЦК, плазмозамещение 1:1,5-2 (кристаллоиды, коллоиды, альбумин, донорская свежезамороженная плазма)
	ПС	В пред- или послеоперационном периоде, № 1-2, в объеме 1,5-2 ОЦП
	АУФОК	№ 5-10, 1,5-3 мл/кг массы тела, ежедневно или через день, учитывая возможные противопоказания, в послеоперационном периоде
	ЭЛОК	№ 5-10, экспозиция 15-30 мин, ежедневно, учитывая противопоказания, в послеоперационном периоде
	РОВОАК	№ 1-2, через 10-14 дней, 1,5-2 мл/кг
	ОТ	В/венные капельные инфузии 200-400 мл озонированного физ. р-ра с концентрацией озона 2-2,5 мг/л, № 5-10 ежедневно или через день
Хронический рецидивирующий сальпингоофорит (ремиссия, подострая или стадия обострения), хронический эндометрит	АУФОК	№ 5-10, 1,5-2 мл /кг массы тела, 1 раз в 2-3 дня
	ЭЛОК	№ 7-10, ежедневно, экспозиция 15-30 минут
	ПА	При частых рецидивах, отсутствии эффекта от традиционной медикаментозной терапии, непереносимости антибиотиков, проявлениях ЭИ. № 3-5, в 1 фазу менструального цикла с интервалом 2-5 дней. ОУП — 25-40% ОЦП, замещение кристаллоидами и коллоидами в соотношении к ОУП 1,0:1,2-1

1	2	3
	ОТ	В/венные капельные инфузии 200-400 мл озонированного физ. р-ра с концентрацией озона 2-3 мг/л, № 5-10 ежедневно или через день. Ректальные инеуффляции озono-кисло-родной смеси с концентрацией 3 мг/л, в объеме 300 мл. Внутриматочные орошения ОФР с концентрацией 3-5 мг/л в сочетании с в/в введением ОФР (2-2,5 мг/л), № 5-10
Урогениталь-ные инфекции	ПА	При длительном, рецидивирующем течении, малообъемный, в сочетании с неэф-ферентными методами
	АУФОК	№ 5-10 , 1,5-2 мл /кг массы тела, 1 раз в 2-3 дня
	ЭЛОК	№ 7-10 , ежедневно, экспозиция 15-30 минут
	ОТ	Проточные вагинальные инеуффляции озonoкислородной смесью (концентрация озона 2,5-5 мг/л, потоком 0,5-1 л/мин, предварительно обработав влагалище в течение 15 минут 400 мл озонированной диет, водой с концентрацией озono-кисло-родной смеси 5,0 мг/л, ежедневно, №6-12. Вагинальные орошения озонированным физ. р-ром с концентрацией озона в растворе 6-10 мг/л в объеме до 1 л. Аппликации озонированного масла
	Кольпо-сорция	Полифекан (лигносорб) в виде тампона 10-20 г
Пиелонефрит	АУФОК	№ 5-7, 1,5-2 мл/кг массы тела, ежедневно или через день
	РОВОАК	В послеродовом периоде 1,5-2 мл/кг массы тела однократно
	ПА	При выраженной ЭИ, рецидивирующем длительном течении, неэффективности медикаментозной терапии. № 3-5, 1 раз в 3 дня, ОУП 25-40% ОЦП, плазмозамещение 1:1,5 кристаллоидами, коллоидами, белковыми препаратами (по показаниям)

1	2	3
	ПС	№ 1-2, в объеме 1,5-2 ОЦП
	ОТ	В/венные капельные инфузии 200-400 мл озонированного физ. р-ра с концентрацией озона 0,6-1,2 мг/л, № 5-10 ежедневно или через день
Беременные и родильницы высокого риска по ГВО (преэклампсия, анемия, экстрагенитальные ГВЗ, кесарево сечение)	АУФОК	№ 3--5, 1,5-2 мл/кг массы тела, 1 раз в 2-3 дня в плане предоперационной (дородовой подготовки), однократно, в первые 12-24 часа после родов, 1,5—1 мл/кг массы тела, далее — по показаниям (стресс-реакция, признаки напряжения или неполноценности адаптационных реакций по L-формуле крови), повторная реинфузия
	ПА	Донорский, с 32-х недель беременности, № 2-3 с интервалом 7-10 дней с целью заготовки 600-900 мл аутоплазмы. Лечебный — в комплексной терапии основного заболевания или осложнений беременности
	ОТ	В/венные капельные инфузии 200-400 мл озонированного физ. р-ра с концентрацией озона 0,4-0,8 мг/л. В/венные капельные инфузии 200-400 мл озонированного физ. р-ра с концентрацией озона 2 мг/л на 2, 3, 5-е сутки после кесарева сечения
Вирусные инфекции: ВПГ, ЦМВ	ПА	Курс ПА за 6-8 недель до беременности, во втором и третьем триместрах, при необходимости — в любом сроке, лучше в сочетании с иммуноглобулином; плазмоекс-фузия 25-30% ОЦП
	ОТ	В/венные капельные инфузии 200-400 мл озонированного физ. р-ра с концентрацией озона 0,8-2,0 мг/л. Местно — орошения физ. раствором с концентрацией 3,0-5,0 мг/л, аппликации с маслом

1	2	3
	ЭЛОК	№ 7-10, ежедневно, экспозиция 15-30 минут
	ПА	Плазмоексфузия 30-40% ОЦП, в Тяже-лых случаях — в режиме плазмообмена
	ПС	№ 1-2, в объеме 1,5-2 ОЦП
Гепатит	ОТ	В/венные капельные инфузии 400 мл озонированного физ. р-ра с концентрацией озона 1,6-2,0 мг/л, № 10-12 ежедневно. Ректальные инсуффляции № 10. Большая аутогемотерапия с озоном

Выводы

1. Применение трансфузиологических методов гемокоррекции в профилактике и терапии инфекционной патологии является патогенетически обоснованным.

2. Чем раньше начато применение МТГ, тем лучше результаты лечения.

3. Во всех случаях необходима индивидуальная программа трансфузиологической гемокоррекции, с учетом особенностей каждого метода.

4. Своевременное включение МТГ в комплексное лечение гнойно-септических заболеваний и осложнений позволяет сократить продолжительность лечения, медикаментозную нагрузку, снизить летальность, сохранить репродуктивное здоровье.

ЛИТЕРАТУРА

Актуальные проблемы антимикробной терапии и профилактики инфекций в акушерстве, гинекологии и неонатологии / В.И. Кулаков, Б.Л. Гуртовой, А.С. Анкирская, А.Г. Антонов // Акушерство и гинекология. — 2004. — № 1. — С. 3-6, 22.

Букин В.Е. Экстракорпоральная коррекция гомеостаза при полиорганной недостаточности в акушерстве // Медико-соціальні проблеми сім'ї. — 2004. — Т. 9, № 2. — С. 102-106.

Ветров В.В. Эфферентная терапия и аутодонорство в акушерском стационаре. — СПб.: Издательский дом МАПО, 2003. — 164 с.

Воинов В. А. Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез. — СПб.: Эскулап, 2002. — 272 с.

Горбачев В.И., Зарубин М.В. Экстракорпоральная фармакотерапия. Эфферентная терапия. — 2002. — Т. 8, № 2. — С. 12-19.

Канишина Л.Г., Саталкин А.А. Принципы интенсивной терапии акушерского сепсиса и септического шока // Медико-соціальні проблеми сім'ї. — 2004. — Т. 9, № 1. — С. 70-73.

Очан А.С. Плазмаферез в подготовке больных бесплодием воспалительного генеза к программе ЭКО и ПЭ: Материалы семинара «Новые технологии в акушерстве, гинекологии и неонатологии (эфферентные и квантовые методы терапии)». — М., 2002. — С. 71-81.

Пиелонефрит и беременность. Профилактика, принципы диспансерного наблюдения, лечение, родоразрешение / И.Г. Никольская, Т.Г. Тареева, А.В. Микаелян и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2003. — Т. 3, № 3. — С. 23-26.

Плазмаферез в комплексной терапии акушерского сепсиса и септического шока / А.Н. Дюгеев, М.Д. Фомин, Л.А. Канишина, А.А. Саталкин // Вестник акушера-гинеколога. — 1996. — № 3. — С. 3-6.

Применение медицинского озона в клинике акушерства и гинекологии / Т.А. Федорова, Т.С. Фатеева, Э.М. Бакуридзе и др.: Материалы семинара «Новые технологии в акушерстве, гинекологии и неонатологии (эфферентные и квантовые методы терапии)». — М., 2002. — С. 184-191.

Применение медицинского озона после кесарева сечения / Е.А. Чернуха, А.М. Абубакирова, В. А. Бурлев и др. // Акушерство и гинекология. — 2002. — №4. — С. 25-27.

Применение рентгеноблученной аутокрови в комплексном лечении гнойно-септических заболеваний и осложнений / В.К. Чайка, Т.Н. Демина, О.Н. Роговая и др. // Актуальные проблемы экстракорпорального очищения крови, нефрологии и гематологии. — М., 2002. — С. 194.

Применение экстракорпоральной антибиотикотерапии в комплексном лечении больных с гнойно-воспалительными заболеваниями гениталий / Т.Н. Демина, СВ. Чермных, В.Б. Авдеева, И.Ю. Кнуров // Патология. — 2005. — Т. 2, № 3. — С. 79-81.

В.К. Чайка, Т.Н. Демина, СВ. Чермных и др. Применение эфферентных методов в лечении послеродовых пиелонефритов: Сб. тезисов семинара «Роль инфекции в патологии репродуктивной системы женщины, плода и новорожденного». — М., 2000. — С. 331-335.

Рагимов А.А., Соловьева И.Н. Трансфузиологические методы гемокор-рекции. — М.: Практическая медицина, 2005. — 110 с.

Реабилитация больных с гнойно-воспалительными заболеваниями внутренних половых органов (диагностика и коррекция аутоиммунных нару-

шений) / В.И. Краснопольский, С.Н. Буянова, Н.А. Щукина и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2005. — Т. 5, № 2. — С. 77-82.

Реабилитация пациенток с цитомегаловирусной и герпетической инфекцией на этапе планирования беременности / Т.Н. Демина, И.Т. Говоруха, СВ. Чермных, Н.Н. Шемякина // Медико-социальные проблемы семьи. — 2001. — Т. 6, № 3. — С. 70-75.

Роговая О.Н. Клинические эффекты применения экстракорпоральных методов в комплексном лечении гнойно-воспалительных осложнений в акушерстве // Медико-соціальні проблеми сім'ї. — 2004. — Т. 9, № 2. — С. 14-20.

Рогова ОМ. Ефферентні методи: нові можливості в інтенсивній терапії критичних станів в акушерстві // Патологія. — 2005. — Т. 2, № 3. — С. 92-95.

Сапрыкина ОЛ. Ультрафиолетовое облучение крови в медицинской практике // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. — 2001. — № 2. — С. 37-38.

Серов В.Н. Акушерский сепсис — диагностика и терапия: Материалы 2-го Российского форума «Мать и дитя». — М., 2000. — С. 130-132.

Серое В.Н', Абубакирова А.М', Баранов И.И. Эфферентные методы лечения при гнойно-воспалительных осложнениях у родильниц: Материалы II Российского форума «Мать и дитя». — М., 2000. — С. 132-134.

Сидорова И.С., Шешукова НА., Воровкова Е.И. Принципы лечения хронического воспалительного процесса придатков матки // Акушерство и гинекология. — 2003. — № 5. — С. 61-65.

Современные принципы диагностики и лечения острых воспалительных заболеваний придатков матки / А.А. Евсеев, Л.Н. Богинская, Л.О. Протопопова и др. // Акушерство и гинекология. — 2003. — № 2. — С. 32-36.

Фильтрационные и комбинированные методы экстракорпоральной детоксикации при перитоните / Под ред. А.В. Ватазина. — М.: М-ОКО, 1998. — 248 с.

Цахилова С.Г., Федорова ТА. Плазмаферез и эндоваскулярное лазерное облучение крови у беременных с вирусной инфекцией: Материалы семинара «Новые технологии в акушерстве, гинекологии и неонатологии (эфферентные и квантовые методы терапии)». — М., 2002. — С. 50-55.

Чермных СВ. Применение эфферентных методов лечения в отделении акушерской реанимации и интенсивной терапии // Патологія. — 2005. — Т. 2, №3. — С. 96-99.

Чермных СВ., Демина Т.Н., Кнуров И.Ю. Экстракорпоральная фармакотерапия при осложненном течении послеродового периода // Труды 13-й конференции Московского общества гемафереза. — М., 2005. — 149 с.

Чермных СВ., Чайка В.К., Демина Т.Н. Методы немедикаментозной коррекции гомеостаза в лечении тяжелых форм послеродовых гнойно-сеп-

Глава 12

тических осложнений: Сб. тезисов семинара «Роль инфекции в патологии репродуктивной системы женщины, плода и новорожденного». — М., 2000. — С. 337-339.

Чермных СВ., Демина Т.Н. Методы эфферентной терапии в профилактике и лечении нарушений репродуктивной функции // Основы репродуктивной медицины: Практическое руководство / Под ред. проф. В.К. Чайки. — Донецк: ООО «Альматео», 2001. — С. 260-274.

Чермных СВ., Демина Т.Н., Яковлева Э.Б. и др. Эффективность плазма-фереза в лечении пиелонефритов у родильниц I/ Актуальные проблемы экстракорпорального очищения крови, нефрологии и гемафереза. — М., 2002. — 233 с.

ГЛАВА 13

ИНФЕКЦИИ РЕПРОДУКТИВНОГО ТРАКТА

В.К. Чайка, Т.В. Севастьянова, И.А. Могилевкина

В настоящее время инфекции репродуктивного тракта из-за широкой распространенности и тяжести осложнений рассматриваются как серьезная и глобальная проблема здоровья женщин и мужчин, семьи и общества. По оценке ВОЗ, ежегодно регистрируется свыше 333 млн новых случаев излечимых инфекций репродуктивного тракта. Что касается неизлечимых инфекций, к которым относится ВИЧ-инфекция, то только в 2000 году 5,3 млн человек стали инфицированными ВИЧ.

Инфекции репродуктивного тракта являются причиной многочисленных серьезных осложнений у женщин: воспалительных заболеваний органов малого таза, бесплодия, эктопической беременности, синдрома хронической тазовой боли. А во время беременности они приводят к внутриутробному инфицированию и осложнениям течения беременности. Кроме того, следует отметить, что некоторые инфекции могут увеличивать возможность передачи **ВИЧ**.

К сожалению, многие инфекционные болезни не имеют клинически выраженных симптомов и часто распознаются, когда уже имеются повреждения функции репродуктивной системы.

В настоящее время, в зависимости от пути передачи, инфекции репродуктивного тракта подразделяют на три типа: инфекции, пе-

ИНФЕКЦИИ РЕПРОДУКТИВНОГО ТРАКТА

Внутренние пол. органы: матка, фаллопиевы трубы, яичники.

Наружные пол. органы: вульва, влагалище, шейка матки



Рис. 13.1. Классификация инфекций репродуктивного тракта

редающиеся половым путем, эндогенные инфекции и ятрогенные инфекции (рис. 13.1).

К инфекциям, передающимся половым путем, относятся вирусы, бактерии и другие микроорганизмы, которые не являются представителями нормальной микрофлоры влагалища.

Эндогенные инфекции — результат усиленного роста микроорганизмов, которые колонизируют влагалище в норме.

Ятрогенные инфекции — развиваются при попадании микроорганизмов в репродуктивный тракт (в частности, в стерильную среду матки) при проведении медицинских манипуляций (например, введения ВМС). Эти инфекции становятся причиной серьезных осложнений, которые могут угрожать жизни женщины.

К инфекциям, передающимся половым путем, относятся бактерии, вирусы и другие микроорганизмы (свыше 30 различных микроорганизмов), которые передаются половым путем. Входными воротами могут быть уретра, вагина, ротовая полость и анус.

Инфекции, передающиеся половым путем

Вызывают широкий спектр клинических проявлений (гени-тальные язвы, генитальные бородавки, патологические выделения из половых путей, воспалительные процессы органов малого таза), но часто протекают и без симптомов. К поздним последствиям такого инфицирования относятся: бесплодие (как мужское, так и женское), рак шейки матки, эктопическая беременность, спонтанный аборт, преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды, низкий вес новорожденных, неонатальные инфекции и смерть новорожденного.

Социальные, психологические и экономические последствия инфекций, передающихся половым путем, часто разрушительны. Они поражают как мужчин, так и женщин, и могут передаваться от матерей к детям во время беременности и во время родов.

Бактериальные и протозойные инфекции лечатся соответствующими антибиотиками и химиотерапевтическими препаратами более 40 лет, вирусные ИППП в настоящее время не лечатся. Согласно данным ВОЗ, около 340 млн новых случаев ИППП регистрируются каждый год, в том числе 170 млн — трихомониаза, 89 млн — хламидийной инфекции, 62 млн — гонореи, 12 млн — сифилиса, 7 млн — шанкроида (ВОЗ, 1997).

Вирусные ИППП, которые не поддаются лечению, составляют большую проблему. По оценке UN AIDS на декабрь 2001 года, 40 млн человек живут с ВИЧ-инфекцией и СПИДом (причем 90% — в развивающихся странах), 5 млн человек были инфициро-

Таблица 13.1. Инфекции, передающиеся половым путем

Бактериальные	Паразитарные	Вирусные
Гонорея; хламидиоз урогениталь- ный; лимфогранулематоз венерический; сифилис; венерическая гранулема (Донованоз); мягкий шанкр	Трихомониаз; чесотка; лобковая вошь	Генитальный герпес; папилломавирусные инфекции; гепатиты В и С; цитомегаловирусная инфекция; ВИЧ

ваны в 2001 году и 20 млн больных умерло от СПИДа с начала эпидемии. Согласно данным исследования, ИППП способствуют переносу и инфицированию ВИЧ-инфекцией.

По современным данным, эндогенные инфекции могут также ассоциироваться с увеличением передачи ВИЧ-инфекции.

Эндогенные инфекции

В нормальной вагинальной флоре здоровых женщин репродуктивного возраста доминируют лактобациллы. Поэтому эндогенные инфекции развиваются в результате усиленного роста других микроорганизмов, которые колонизируют влагалище в норме. Кандидоз — это результат усиленного роста грибов рода *Candida* вследствие недавнего приема антибиотиков, использования прогестерон-содержащих оральных контрацептивов или иммунной супрессии. Не доказано, что *Candida* передается половым путем. Отмечено, что некоторые женщины имеют склонность к кандидозу по непонятным причинам.

Бактериальный вагиноз — это дисбаланс нормальной вагинальной флоры и часто — результат повышения pH. При этом лактобациллы замещаются *Gardnerella vaginalis*, грамотрицательными кокками и другими микроорганизмами.

Ятрогенные инфекции

Ятрогенные инфекции — результат попадания микроорганизмов (бактерий) в верхний отдел репродуктивного тракта при проведении медицинских манипуляций, таких как регуляция менструального цикла, аборты, введение ВМС или во время родов. Аборты — частая причина ятрогенных инфекций. Согласно данным ВОЗ, каждый год имеют место 20 млн абортов, из которых большая часть приходится на развивающиеся страны (ВОЗ, 2000). Частота осложнений во время абортов составляет 10-50%. Причинами развития ятрогенной инфекции являются:

— использование нестерильных материалов и медицинского инструментария (вагинального зеркала);

— присутствие эндогенных инфекций или ИППП в нижнем отделе репродуктивного тракта.

Ятрогенные инфекции могут инфицировать матку, эндометрий, фаллопиевы трубы и яичники, и поэтому приводят к серьезным осложнениям. Настораживающими симптомами являются боли внизу живота, подъем температуры тела, озноб, болезненные

месячные, патологические выделения из половых путей и боли во время coitusa.

По месту локализации инфекции репродуктивного тракта подразделяют на два вида: инфекции верхнего отдела репродуктивного тракта и инфекции нижнего отдела репродуктивного тракта (рис. 13.2).

К инфекциям верхнего отдела репродуктивного тракта относятся инфекции матки, фаллопиевых труб и яичников. К инфекциям нижнего отдела репродуктивного тракта относят инфекции вульвы, вагины и цервикса.



Рис. 13.2. Инфекции репродуктивного тракта

Инфекции нижнего отдела репродуктивного тракта

Вульвовагинит

Инфекции репродуктивного тракта, которые поражают наружную половую область и нижний репродуктивный тракт женщины, часто упоминаются как вульвовагинит. Клинически это проявляется воспалением вульвы / вагины и может сопровождаться зудом или болезненностью при пальпации.

Причинами вульвовагинита являются эндогенные инфекции (кандидоз или бактериальный вагиноз), хотя некоторые инфекции, передающиеся половым путем, типа трихомониаза, могут также вызывать подобные клинические признаки.

Следует отметить, что некоторые инфекционные агенты (например, микроорганизмы, связанные с бактериальным вагинозом) могут мигрировать по репродуктивному тракту вверх и вызывать

воспалительные процессы органов малого таза, а впоследствии и более серьезные осложнения (эктопическую беременность, бесплодие). Распространению инфекции способствуют трансцервикальные процедуры — например, регуляция менструального цикла, аборты или введение ВМС. Предшествующие воспалительные явления в фаллопиевых трубах также предрасполагают к последующему инфицированию или развитию хронической инфекции.

Цервицит

Причиной цервицита, как правило, являются микроорганизмы, передающиеся половым путем, типа gonorrhea и chlamydia trachomatis.

Цервициты рассматриваются как более серьезные состояния, чем вагиниты, поскольку они могут чаще осложняться инфицированием верхнего репродуктивного тракта с развитием серьезных последствий. Часто они не имеют клинических проявлений и трудно диагностируются.

Инфекции верхнего отдела репродуктивного тракта

Инфицирование верхнего репродуктивного тракта, включая матку, фаллопиевы трубы и яичники, — это, как правило, результат попадания инфекционного агента из нижнего отдела репродуктивного тракта. Очень часто такими инфекционными агентами являются микроорганизмы, передающиеся половым путем, типа gonorrhea и chlamydia, которые, проникая в верхний отдел репродуктивного тракта, вызывают воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОТ). Результатом этого могут быть хронические тазовые боли, эктопические беременности, нарушения менструального цикла, бесплодие в результате повреждения фаллопиевых труб и длительно протекающих хронических эндометритов.

Следует отметить, что серьезным осложнением инфицирования верхнего отдела репродуктивного тракта является эктопическая беременность, которая требует оперативного вмешательства, поскольку может вызвать смерть женщины.

Профилактика

Самая лучшая стратегия по ограничению вредного воздействия инфекций репродуктивного тракта — это предотвращение нового

инфицирования, т. е. их профилактика. Пути профилактики зависят от пути инфицирования.

Профилактика инфекций, передающихся половым путем, делится на первичную и вторичную.

Первичная профилактика заключается в изменении сексуального поведения, в первую очередь это сексуальное воздержание и задержка полового дебюта, а также уменьшение числа половых партнеров, пропаганда моногамного образа жизни, использование барьерных методов контрацепции.

Вторичная профилактика заключается в быстром выявлении и лечении инфицированных, своевременной диагностике асимптотических инфекций, лечении половых партнеров.

Профилактика эндогенных инфекций состоит в ликвидации факторов, которые способствуют их развитию. В частности, исключить применение вагинального душа, использование низкодозированных оральных контрацептивов, устранить риск иммунодефицита. Эндогенные инфекции легко диагностируются и лечатся оральными антимикробными или местными интравагинальными кремами. И хотя они не являются инфекциями, передающимися половым путем, у **половых** партнеров может наблюдаться некоторый дискомфорт, связанный с кандидозом. Поэтому иногда мужчины проходят лечение, что является профилактикой реинфекции у женщин. Следует отметить, что в случае отсутствия лечения эндогенные инфекции могут быть потенциальными причинами осложнений, таких как преждевременный разрыв плодных оболочек и преждевременные роды при беременности. Бактериальный вагиноз может приводить к воспалительным процессам органов малого таза, а также ассоциируется с увеличением частоты гетеросексуальной и перинатальной передачи ВИЧ-инфекции.

Профилактика ятрогенных инфекций состоит в использовании медицинского инструментария после соответствующей стерилизации, выявлении и лечении инфекций нижнего репродуктивного тракта перед проведением трансцервикальных манипуляций.

Выводы

1. В настоящее время инфекции репродуктивного тракта из-за широкой распространенности и тяжести осложнений рассматриваются как серьезная и глобальная проблема здоровья женщин и мужчин, семьи и общества.

2. Инфекции репродуктивного тракта являются причиной многочисленных серьезных осложнений у женщин: воспалительные заболевания органов малого таза, бесплодие, эктопическая беременность, синдром хронической тазовой боли.

3. Инфекции репродуктивного тракта во время беременности могут быть причиной внутриутробного инфицирования и осложнений течения беременности.

4. Некоторые инфекции могут увеличивать возможность передачи ВИЧ-инфекции.

5. Инфекции репродуктивного тракта, в зависимости от пути передачи, подразделяют на три типа: инфекции, передающиеся половым путем, эндогенные инфекции и ятрогенные инфекции.

6. По месту локализации инфекции репродуктивного тракта подразделяют на два вида: инфекции верхнего отдела репродуктивного тракта и инфекции нижнего отдела репродуктивного тракта.

7. Самая лучшая стратегия по ограничению вредного воздействия инфекций репродуктивного тракта — это предотвращение нового инфицирования, т. е. профилактика, которая зависит от пути инфицирования.

13.1. ИНФЕКЦИИ, ПЕРЕДАЮЩИЕСЯ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ (гонорея, трихомониазная инфекция, хламидийная инфекция)

В.А. Каверина, И.Т. Говоруха, Л.З. Гриценко

Гонорея

Гонорея — инфекционное заболевание, вызываемое специфическим возбудителем гонококком, поражающее преимущественно слизистые оболочки урогенитального тракта, и передающееся в основном половым путем. Современное название болезни — гонорея — ввел Гален, ошибочно трактовавший выделения из уретры мужчин как семятечение (греч, gonos — семя, rhoia — истечение). Источником инфекции чаще являются больные хронической гонореей, преимущественно женщины, так как у них хронический процесс протекает без яркой клинической картины.

Эпидемиология

Число больных достигает максимума в летне-осенний период (июль, август, сентябрь), соотношение больных гонореей мужчин и женщин составляет 1,5:2,0. Возросла заболеваемость гонореей среди молодежи в возрасте 15-19 лет. Чаще стали встречаться ассоциированные инфекционные поражения мочеполового тракта (29-80%), гонорейные поражения прямой кишки (наблюдаются у 35-40% женщин и у 20-25% мужчин-гомосексуалистов), слизистых оболочек рта и глотки (регистрируются у 7% мужчин-гомосексуалистов и у 45-95% женщин, имеющих орогенитальные контакты). Гонококковая инфекция часто выявляется среди мужчин и женщин, ведущих беспорядочную половую жизнь. В случаях одновременного заражения гонореей и другими инфекциями удлиняется инкубационный период гонореи, изменяется клиническое течение заболевания и затрудняется клиническая и лабораторная диагностика. Социальная значимость гонореи определяется не только ее частотой, но и последствиями, которые она вызывает, и в первую очередь бесплодием.

Этиология

Возбудителем гонореи является гонококк *Neisseria gonorrhoeae* (обнаружен в 1879 г. А. Нейссером и подробно изучен в 1885 г. Э. Буммом). Это грамотрицательный парный кокк (диплококк) в форме кофейных зерен, обращенных своей вогнутой поверхностью друг к другу, длиной 1,25-1,6 мкм и шириной 0,7-0,8 мкм и имеющие трехслойную наружную стенку, цитоплазматическую мембрану, цитоплазму с рибосомами и ядерной вакуолью. Диплококки обычно располагаются внутриклеточно в протоплазме лейкоцитов группами, характеризуются полиморфизмом, т. е. относительно быстро изменяются под действием лекарственных веществ, утрачивают свою типичную морфологию, становятся крупными, иногда грамположительными, образуют капсулы, появляются L-формы. Капсулированные формы гонококков встречаются почти у 60% больных с хронической и у 15% больных с острой гонореей. При остром течении гонореи возбудитель располагается в основном внутри лейкоцитов, при хроническом — внеклеточно. Гонококки могут находиться не только внутри лейкоцитов, но и в эпителиальных клетках и трихомонадах, при этом они сохраняют свою жизнеспособность (эндоцитобиоз). Фагоцитированные трихомонадами

гонококки могут быть источниками рецидива гонореи, так как становятся недоступными для лекарственных препаратов. Капсула защищает гонококки от фагоцитоза лейкоцитами. Можно предположить, что при заражении гонококковой инфекцией вследствие неполного или замедленного фагоцитоза капсулированных гонококков создаются благоприятные условия для их распространения или персистенции в организме. В результате развивается хроническая инфекция, появляются стертые и торпидные формы заболевания.

Гонококки могут образовывать L-формы спонтанно или при неблагоприятных условиях, что приводит к развитию хронической инфекции, а также при лечении антибиотиками, особенно в недостаточных дозах. Наружная стенка у них тончайшая, теряется ее фестончатость, цитоплазма расположена в виде островков ближе к периферии, ядерное вещество занимает почти всю клетку и имеет сетчатое строение. В отдельных случаях L-формы изменяют форму и размеры: могут приобретать шаровидную форму и достигать размеров эритроцита, а также могут быть представлены в виде мелких пылевидных частиц, которые скапливаются в какой-то защищенной зоне микроорганизма. В случае реверсии L-форм гонококков в исходные бактериальные клетки возможен рецидив заболевания. Кроме того, L-формы резистентны к антибиотикам (устойчивость повышается в 1000 раз). Отдельные штаммы гонококков вырабатывают фермент В-лактамазу, разрушающую пенициллин.

Гонококки обычно размножаются поперечным делением. Описано 6 серологических типов гонококков, но большинство авторов различают 4 типа. Вирулентными являются только колонии 1-го и 2-го типов. Они имеют пили или фимбрии, которые состоят из белка. Их функция неизвестна, хотя установлено, что они прикрепляются к эпителиальным клеткам и помогают им сопротивляться фагоцитозу. Гонококки не вырабатывают истинного токсина (экзотоксина), но при их распаде выделяется эндотоксин. Гонококковый эндотоксин задерживает рост других микробов и способствует соединительнотканному перерождению в очагах поражения и развитию рубцовой ткани. Токсичность различных штаммов гонококков неодинакова; чем токсичнее штамм, тем острее протекает гонорея. Гонококки малоустойчивы к внешнему воздействию. Для существования и размножения им нужна оптимальная температура 36,5-37 °C. Более высокая температура губительна для них, однако в организме человека гонококки не гибнут и при 40-45 °C, но их жизнедеятельность снижается.

Культивируются гонококки на питательных средах (мясопептонный агар) с добавлением нативного человеческого белка (цельная кровь, сыворотка) при доступе кислорода, гемолиза не дают, из углеводов разлагают только декстрозу.

Диагностика

Материалом для исследования на гонорею являются: отделяемое из уретры, парауретральных протоков, большой железы преддверия, канала шейки матки, влагалища; секрет предстательной железы, семенных пузырьков, желез и лакун уретры; промывные воды прямой кишки; соскобы из уретры и прямой кишки, а также отделяемое глаз при гонобленнорее и синовиальная жидкость при поражении суставов. При подозрении на гонорею и абсцессе барто-линейвой железы проводят ее пункцию.

Рутинным методом выявления гонореи является бактериоскопическое обследование влагалищных выделений всех женщин, посещающих акушера-гинеколога. Мазки берут из уретры или цервикального канала, массируя или надавливая на уретру в направлении от лобка к влагалищу.

Готовят мазки на двух стеклах. Высушенные на воздухе мазки фиксируют и окрашивают (один мазок — 1%-ным раствором метиленового синего, второй — по Граму). Мазок, окрашенный метиленовым синим, используется только для предварительного ориентировочного просмотра. Окончательное заключение по результатам микроскопии делается только на основании окраски препарата по Граму. Если не учесть это замечание, то можно допустить ошибку, так как другая флора, помимо гонококка, может располагаться внутриклеточно и иметь внешнее сходство с гонококком. При оптимальных условиях мазок по Граму выделений из шейки матки на обнаружение гонококков характеризуется чувствительностью 40-65% и специфичностью до 97% (Spiegel, 1991).

При микроскопии уделяют внимание наличию форменных элементов (полиморфноядерных лейкоцитов и содержанию интра- или экстраклеточных диплококков), эпителиальных клеток в мазке, фиксируют присутствие или отсутствие других микроорганизмов (вагинальных трихомонад, дрожжевых клеток) и их отношение к окраске по Граму. Классическая картина острой гонореи — внутриклеточные диплококки, грамотрицательные.

Если при бактериоскопии не выявлены гонококки, прибегают к методу посева патологического материала из очагов поражения

(культуральный метод) на искусственные питательные среды. Выделение *N. gonorrhoeae* в культуре является стандартным методом для точной диагностики гонококкового заболевания, диагностическая чувствительность которого составляет 80-95% при оптимальных условиях, и позволяет проводить антимикробное тестирование (Schmale et al., 1969). Им пользуются в подозрительных на гонорею случаях, при торпидной, хронической гонорее, в случае воспалительных заболеваний уrogenитального тракта у женщин, для подтверждения диагноза после установления излеченности у детей при подозрении на гонорею глаз. Если невозможно провести бактериологические исследования на месте, пользуются транспортными средами.

Другие тесты. Тесты, основанные на нуклеиновых кислотах, такие как *гибридизация* или *амплификация нуклеиновой кислоты*, исключают проблемы, связанные с транспортировкой посевов, а чувствительность тестов похожа или выше, чем в технике выделения культуры (Ching et al., 1995; Panke et al., 1991; Hale et al., 1993). Для теста амплификации нуклеиновой кислоты можно также использовать анализ первой порции мочи, что позволяет проводить скрининг женщин при отсутствии условий для гинекологического обследования (Smith et al., 1995).

Для выявления гонококков применяют метод **прямой иммунофлюоресценции**. Метод пригоден для дифференцирования гонококков в культурах и менее информативен при исследовании мазков, приготовленных из отделяемого очагов поражения.

В последние годы в диагностике гонореи используют иммуноферментный анализ, однако тест не обладает большой информативностью.

При обследовании на гонорею используются следующие виды провокации:

1. *Химическая* — смазывание уретры на глубину 1-2 см 1-2%-ным раствором нитрата серебра; нижнего отдела прямой кишки на глубину 4 см 1%-ным раствором Люголя в глицерине; цервикального канала на глубину 1-1,5 см 2-5%-ным раствором нитрата серебра.

2. *Биологическая провокация* — вводят внутримышечно гоновакцину с 500 млн. микробных тел (м. т.) или гоновакцину одновременно с пирогеналом (200 мкг). Если гоновакцину применяли во время лечения, то для провокации назначают последнюю терапевтическую дозу, но не более 2 млрд м. т. В условиях стационара можно вводить гоновакцину регионарно — в подслизистый слой шейки матки и уретры (**100** млн м. т.).

3. *Термическая* — проводят диатермию ежедневно в течение 3-х дней последовательно по 30, 40, 50 минут или индуктотермию — 3 дня по 15-20 минут. Отделяемое для лабораторного обследования берут каждый день через 1 час после прогревания.

4. *Физиологической провокацией* является менструация (в дни наибольшего кровотечения берут мазки). Лучшими являются комбинированные провокации. Чаще всего в один день проводят химическую, биологическую и термическую провокации. Мазки отделяемого из всех очагов поражения берутся через 24, 48 и 72 часа, посевы — через 72 часа. Диагноз гонореи ставят лишь после обнаружения гонококков.

Классификация

В ее основу положены длительность заболевания и интенсивность реакции организма на внедрение возбудителя. Различают две формы гонореи:

1. *Свежую* (длительность заболевания до 2-х месяцев), которую, в зависимости от степени воспалительной реакции, подразделяют на:

- острую (*gonorrhea recens acuta*);
- подострую (*g.r.subacuta*);
- торпидную или малосимптомную (*g.r.torpida*), к ней относят случаи обнаружения гонококков у больных при незначительной симптоматике.

2. *Хроническую* (давность заболевания более 2-х месяцев). Эта форма отличается вялым течением, на фоне которого может происходить обострение хронического процесса (*gonorrhoeae chronica exacerbata*). Кроме того, в диагнозе заболевания отмечают локализацию процесса (топический диагноз).

В классификации выделяется *гононосительство*, под которым понимают нахождение возбудителей на поверхности слизистой оболочки без реакции сосудов, выхода клеточных элементов и появления экссудата. Трудно провести грань между гононосительством и латентной гонореей, к которой относятся случаи, когда гонококки находятся не на поверхности слизистой оболочки, а в осумкованных очагах в глубине тканей или в добавочных половых железах, когда возбудитель обнаруживается с большим трудом. Очень часто инфекция бывает смешанной, что ведет к изменению клинической картины и затрудняет лечение.

Клинические проявления

Пути передачи инфекции и патогенез. Источником инфекции является человек, больной гонореей. Заражение обычно происходит половым путем при естественном или извращенном половом акте. Инфицирование возможно также через предметы бытового обихода, губки, полотенца и др.

Передача инфекции наблюдается при гомосексуальных контактах, при этом у пассивных гомосексуалистов происходит первичное вовлечение в патологический процесс слизистой прямой кишки. Путь орогенитальных контактов сопровождается первичным поражением слизистых оболочек полости рта, глотки и миндалин.

Инфицирование новорожденных возможно во время прохождения через родовые пути матери, больной гонореей, что приводит к развитию гнойного конъюнктивита (стоматита, ринита, фарингита). Предполагают трансплацентарный путь передачи инфекции, так как описаны случаи развития у новорожденных гонококкового менингита, сепсиса и артрита. В организм плода возбудитель, как предполагают, проникает гематогенным путем или через околоплодные воды. Гонорейные конъюнктивиты у взрослых чаще являются следствием случайного заноса возбудителей из гениталий. Однократный контакт с инфицированным половым партнером приводит к заражению в 20-30% случаев.

Различают генитальную, экстрагенитальную и метастатическую гонорею. Гонококк паразитирует преимущественно на слизистых, выстланных цилиндрическим эпителием. Это объясняется тем, что он легче проникает через один ряд неплотно прилегающих клеток цилиндрического эпителия. Поражение слизистых оболочек, покрытых многослойным плоским эпителием, и кожи наблюдается крайне редко.

С поверхности слизистой оболочки возбудитель по межклеточным пространствам через 3-4 дня проникает субэпителиально в соединительную ткань и вызывает воспалительную реакцию. Время, необходимое для проникновения гонококков в подэпителиальную ткань и развития воспалительной реакции, определяет продолжительность инкубационного периода. Он колеблется от 2-х дней до 1 месяца, в основном 4-7 дней.

Гонококки, попав на слизистую оболочку, постепенно распространяются по ее поверхности (*per continuitatem*). Они проникают также в лимфатические щели и сосуды, а затем переносятся в отдаленные от места проникновения отделы мочеполового тракта. Та-

кой путь распространения возбудителя подтверждается развитием пахового аденита у мужчин, быстрым развитием аднекситов у женщин, быстрым переходом воспаления на задний отдел уретры у мужчин, очаговым поражением уретральных желез, окруженных густой сетью лимфатических сосудов.

Возможна гематогенная диссеминация с образованием гонококковых метастазов в различных органах. Несомненное значение в происхождении ряда осложнений имеет ретроградный путь заноса возбудителя (проникновение инфекции в полость матки при антиперистальтических движениях, а затем в маточные трубы и в брюшную полость и яичники). Антиперистальтические сокращения семявыносящих протоков, возникающие при раздражениях семенного бугорка, могут привести к ретроградному попаданию возбудителя в придаток яичка.

Инкубационный период длится от 2 до 8 дней, после чего появляются гнойные выделения, явления дизурии. Острые формы заболевания сопровождаются сильной болью, жжением, при этом могут быть положительными симптомы раздражения брюшины. При восходящей инфекции наблюдается бесплодие.

Гонорея у женщин имеет свои отличительные особенности. Вследствие анатомо-физиологического своеобразия мочеполовых органов она в подавляющем большинстве случаев даже при остром течении почти или совсем не вызывает заметных болевых ощущений, хотя и является многоочаговым заболеванием.

Исходя из длительности заболевания (до 2-х или свыше 2-х месяцев), особенностей течения, а также локализации процесса, выделяются следующие формы гонореи женщин:

- 1) свежая гонорея нижних мочеполовых путей (активная, торпидная, асимптомная);
- 2) свежая восходящая гонорея;
- 3) хроническая гонорея нижних мочеполовых путей (активная, торпидная, асимптомная);
- 4) хроническая восходящая гонорея в стадии обострения, относительной стабилизации и стабилизации.

Стадия обострения определяется по ярким симптомным поражениям матки и придатков (повышение температуры тела, изменение формулы крови, появление боли, уплотнение и болезненность внутренних половых органов). В стадии относительной стабилизации как субъективно, так и объективно, изменения во внутренних половых органах менее заметны. В стадии стабилизации больные жалоб не предъявляют, но объективно отмечаются изменения матки и придатков.

Кроме формы заболевания в диагнозе указываются особенности течения процесса и его локализация. Примерный диагноз будет такой: свежая восходящая гонорея, гонорея нижних мочеполовых путей торпидная (уретрит, эндоцервицит, правосторонний аднексит); хроническая восходящая гонорея в стадии стабилизации, гонорея нижних мочеполовых путей активная или торпидная (уретрит, парауретрит, двусторонний каналикулярный бартолинит, эндоцервицит, правосторонний аднексит).

В последние годы гонорея у женщин протекает вяло, незаметно, без выраженных объективных расстройств, поэтому длительное время она остается нераспознанной. При несвоевременной и запоздалой диагностике гонореи нижнего отдела мочеполовых органов у некоторых больных развивается восходящий процесс. Кроме того, у женщин довольно часто гонорея протекает как смешанная инфекция (ее диагностируют у 70-80% женщин, больных гонореей).

Вульвовестибулит (Vulvovestibulitis) — гонорея нижних отделов мочеполовой системы. Вульвовестибулярная область в воспалительный процесс вовлекается редко, так как она, в основном, покрыта многослойным плоским эпителием. Гонорейные вульвиты и вестибулиты чаще диагностируются у беременных и инфантильных женщин, у которых покровный эпителий сочный и разрыхлен или нежен, как у девочек, а также в климактерический период, когда эпителий также истончен.

Клинически вульвит и вестибулит в острой стадии проявляются диффузной гиперемией, отеком слизистой оболочки и выделениями из крипт желтовато-белесоватого гноя, который, засыхая, образует корочки, под которыми могут быть изъязвления. Малые губы отекают и склеиваются.

При катаральной форме вестибулита на гиперемизированном фоне выделяются еще более яркие кратерообразные углубления крипт, при гипертрофической форме крипты представляют собой возвышения величиной с булавочную головку, при суппуративной форме эти возвышения становятся размером с горошину или даже с лесной орех и довольно часто нагнаиваются.

Больные жалуются на зуд, жжение в области наружных половых органов, обильные выделения, которые раздражают кожу промежности и соприкасающейся поверхности бедер. При хроническом процессе все явления выражены слабо.

Уретрит (Urethritis). У больных в 80-96% случаев поражается уретра. Женская уретра короткая (3,5-4 см) и широкая (в 1,5 раза шире мужской). Железистый аппарат располагается в основном в переднем отделе на переднебоковых стенках. Уретрит по существу

является заболеванием не столько самой уретры, сколько ее желез. Длительность заболевания зависит от характера разветвления желез и глубины их залегания.

При остром гонорейном уретрите наиболее частые жалобы на боль и жжение во время мочеиспускания. Однако через несколько дней эти явления становятся значительно меньше. При хроническом уретрите жалобы, как правило, отсутствуют. Клинически отмечаются гиперемия и отечность губок уретры, которые возвышаются в виде валика, сама уретра инфильтрирована, пальпация ее болезненная. При надавливании на нее со стороны влагалища вытекает отделяемое желтоватого цвета, содержащее гонококки.

При распространении воспалительного процесса на внутренний сфинктер мочевого пузыря мочеиспускание учащается, появляются императивные позывы и болезненность в конце мочеиспускания.

Подострый уретрит наблюдается гораздо чаще, клинические проявления его выражены слабее, жалобы отмечаются редко, выделений значительно меньше.

Если не провести своевременного лечения, то острый уретрит переходит в хронический и в большинстве случаев не вызывает неприятных ощущений у пациента. Через переднюю стенку влагалища пальпируется инфильтрированная уплотненная уретра, иногда после массажа из нее выдавливается небольшая мутная или беловатая капля.

Парауретрит (Paraurethritis). Гонорейное воспаление парауретральных ходов возникает как первично (одновременно с уретритом), так и вторично, и в результате инфицирования проявляется стекающими сверху выделениями. По данным разных авторов, частота парауретритов у больных гонореей колеблется от 20 до 55%.

Парауретрит обычно протекает бессимптомно. Гонококки чаще всего гнездятся и размножаются на дне парауретрального хода, потому что оно покрыто цилиндрическим эпителием, а стенки — многослойным плоским эпителием. Наружное отверстие парауретрального хода находится экстра- или интрауретрально в виде точки. Вокруг этой точки появляется гиперемизированное пятнышко. При надавливании со стороны влагалища из устья протока показывается гнойное отделяемое. При закрытии устья гнойным отделяемым и отшелушивающимся эпителием образуется ложный абсцесс величиной с вишню. Периодически он может опорожняться и рецидивировать, оставаясь постоянным очагом инфекции.

Если парауретрит становится хроническим, гиперемия вокруг парауретральных ходов уменьшается, отделяемое приобретает вид

мутной слизистой или кашицеобразной серовато-белой жидкости. Гонококки в полости лакун сохраняют вирулентность многие месяцы и даже годы. Поэтому парауретрит может существовать дольше, чем уретрит, и вызывать рецидивы гонореи.

Бартолинит (Bartholinitis) — воспаление больших вестибулярных желез, чаще возникает вторично, через 2-3 недели с момента инфицирования, но бывает и первичным. Встречается у 8-50% больных гонореей. Как правило, поражается лишь выводной проток, а сама железа вовлекается в процесс после проникновения в нее вторичной бактериальной флоры. Различают шесть форм гонорейного поражения больших вестибулярных желез.

1. *Поверхностный каналикулит* развивается в результате проникновения в железу гноя, вытекающего из уретры и шейки матки на вульву. При поверхностном каналикулите поражается периферическая часть выводного протока железы. Воспаленные устья выводных протоков железы выступают над поверхностью слизистой оболочки преддверия в виде красных пятен. Из устьев можно выдавить немного мутноватого слизистого секрета. Следует иметь в виду, что такие пятна могут быть и у больных трихомониазом.

2. *Каналикулит, или каналикулярный бартолинит*, поражает весь выводной проток железы. Проток утолщается за счет перигландулярной мелкоклеточной инфильтрации и прощупывается в виде удлиненного тяжа или узелка размером от просяного зерна до горошины, болезненного при пальпации. Из устья протока можно выдавить слизисто-гнойный секрет, содержащий гонококки.

3. *Нодозный бартолинит* встречается у больных хронической гонореей в результате частичного замещения инфильтрата плотной соединительной тканью. На месте железы и ее протока прощупывается плотный, обычно безболезненный узел величиной с фасоль.

4. *Ложный абсцесс, или псевдоабсцесс*, возникает после закупорки устья выводного протока и скопления позади устья гнойного секрета. Выводной проток растягивается и сдавливается, но не разрушает железу. При пальпации определяется болезненная, подвижная, с жидким содержимым флюктуирующая опухоль, расположенная в нижней трети большой половой губы, выступающая из половой щели в виде округлого тугоэластического образования размером от вишни до гусиного яйца. Кожа над выпячиванием гиперемирована. Довольно часто наблюдается субфебрильная температура тела. Больные жалуются на болезненность в области наружных половых органов. Ложный абсцесс может самопроизвольно вскрываться, гнойное содержимое прорывается через

выводной проток или через истонченную слизистую оболочку на внутреннюю поверхность *малых* половых губ. После этого отечность, гиперемия и деформация половых губ исчезают. Однако через некоторое время заболевание может рецидивировать: вновь накапливается гнойное содержимое, появляются краснота и болезненность. При ложном абсцессе требуется хирургическое вмешательство.

5. *Истинный абсцесс* развивается в том случае, если к гонококкам присоединяются гноеродные микроорганизмы, т. е. появляется смешанная инфекция. Происходит гнойное расплавление самой железы и окружающей ее соединительной ткани. Отмечаются гиперемия, отек, сильная болезненность малых и больших половых губ, увеличиваются паховые лимфатические узлы. Общее состояние ухудшается: появляются высокая температура тела, слабость, больные не могут ходить. Когда абсцесс размягчается, гной прорывается наружу, как и при ложном абсцессе.

6. *Киста выводного протока* образуется в результате облитерации наружной части выводного протока бартолиновой железы, когда инфекция уже исчезла. Выводной проток растягивается секретом железы. Выпячивается часть малых, а нередко и больших половых губ соответственно локализации пораженной бартолиновой железы. Опухоль округлой формы, безболезненная, тугоэластической консистенции, флюктуирующая, величиной от горошины до яйца. Секрет из выводного протока не выдавливается.

Вагинит (Vaginitis). Истинный гонорейный вагинит развивается у беременных, у женщин в период менопаузы (при щелочной реакции среды и при истончении эпителия влагалища) и у девочек, у которых эпителий очень рыхлый и не содержит гликогена, а реакция влагалищного содержимого слабощелочная.

Жалобы на обильные выделения, зуд и жжение в области наружных половых органов. При осмотре с помощью зеркала стенки влагалища гиперемированы или цианотичны. Иногда при пальпаторном исследовании определяются зернистые высыпания. Эта зернистость обусловлена воспалительной инфильтрацией сосочко-вого слоя. В заднем своде отмечается скопление гнойного отделяемого.

Эндоцервицит (Endocervicitis). Воспаление шейки матки, как правило, возникает первично. Частота поражения цервикального канала колеблется от 85 до 89% при острой гонорее и от 94 до 98% при хронической. При свежем процессе влагалищная часть шейки матки отечная, гиперемированная. Из наружного зева шейки матки стекают в виде ленты выделения слизисто-гнойного характера.

Вокруг зева наблюдается ярко-красная поверхностная эрозия (ложная эрозия), которая затем покрывается нарастающим из цервикального канала цилиндрическим эпителием. В хронической стадии шейка матки менее отечная, выделения незначительные, иногда бывают эрозии. При вовлечении в воспалительный процесс мышечной ткани шейки матки застойные явления более выражены, шейка гипертрофирована, выделения скудные (метрит шейки). Вследствие образования ретенционных кист различной величины или псевдоабсцессов желез (Ovulae Nabothi) на отечной шейке появляются выпячивания.

Диагноз гонорейного эндоцервицита ставится на основании факта обнаружения гонококков в отделяемом из цервикального канала.

Восходящая гонорея

Обычно развивается в течение первого или второго менструального цикла после инфицирования, а также после родов, аборт, внутриматочных вмешательств. Возникновению восходящей гонореи способствует введение внутриматочного контрацептива.

Эндометрит. Гонококковая инфекция распространяется на слизистую оболочку матки из цервикального канала чаще всего вслед за менструацией, во время родов, аборта. Проникновение гонококков в полость матки и развитие эндометрита могут проявляться симптомами поражения всего организма (повышение температуры тела до 38-39 °C, появление ознобов, возникновение режущих болей внизу живота, в крестце, ногах). Выделения из половой щели становятся обильными, жидкими, гнойными, иногда носят сукровичный характер. Очередные менструации появляются раньше положенного срока, они обильные, длительные. При двуручном гинекологическом исследовании определяется болезненная увеличенная матка мягковатой консистенции. У многих больных повышается СОЭ при нормальном количестве лейкоцитов крови. Иногда изменение менструаций отмечается только на протяжении одного цикла. В ряде случаев появляются небольшие кровотечения в дни овуляции (на 12-14-й день менструального цикла), которые, как правило, сопровождаются менструальными болями.

При хроническом эндометрите жалобы менее выражены. Боли внизу живота менее интенсивные и чаще возникают во время движения, при половых сношениях. Месячные появляются также раньше обычного срока, они обильные, увеличиваются выделения гнойного секрета, который постепенно становится прозрачным.

Температура тела чаще нормальная, но бывает и субфебрильной. При внутреннем гинекологическом исследовании отмечается некоторое увеличение матки, но консистенция ее плотная.

Эндомиометрит (Endomyometritis). Когда воспалительный процесс с эндометрия распространяется на мышечный слой матки, возникает эндомиометрит. Симптомы острого эндомиометрита такие же, как и эндометрита, но выражены резче. Нарушения общего состояния протекают более тяжело: озноб, тошнота, рвота, частый пульс, высокая температура тела. Менструации нерегулярные и обильные. Матка равномерно увеличена и болезненная. При хроническом эндомиометрите наблюдаются чувство тяжести внизу живота, болезненность в области поясницы и крестца. В результате разрастания соединительной ткани матка сильно уплотнена.

Сальпингоофорит (Salpingoophoritis). Для восходящей гонореи характерным признаком является быстрое распространение инфекции из матки на маточные трубы, яичники, брюшину. Признаки воспаления этих органов тесно сливаются друг с другом, так что трудно выделить картину сальпингита и оофорита. Гонорейный оофорит (воспаление яичников) возникает вслед за сальпингитом (воспаление маточных труб), поэтому в клинической практике обычно наблюдается сальпингоофорит.

В острой стадии заболевания, обычно при гнойном сальпингоофорите, ухудшается общее состояние: отмечаются высокая температура тела, учащенный пульс, потеря аппетита, тошнота, рвота. Язык сухой, обложенный. В крови увеличивается количество лейкоцитов, повышается СОЭ (до 40-60 мм/ч). При двуручном гинекологическом исследовании с обеих сторон определяются утолщенные, отечные, резко болезненные придатки. Боли нередко носят схваткообразный характер, сопровождаются ознобом. При образовании пиосальпинкса состояние больных еще более ухудшается: усиливаются боли, распространяясь с гипогастральной в мезогастральную область. Появляются метеоризм, задержка стула. Благодаря соответствующей противовоспалительной терапии острые явления быстро стихают, температура тела через несколько дней нормализуется, боли проходят. В таких случаях довольно часто отмечается полное восстановление функций маточных труб. Но болезненные явления могут сохраняться в течение нескольких месяцев, периодически обостряясь. Часть гноя периодически попадает в брюшную полость, и тогда возникает картина острого заболевания.

При двуручном гинекологическом исследовании с двух сторон от антефлексированной матки обнаруживаются направленные к за-

ди, ограниченно подвижные или неподвижные, болезненные при пальпации воспалительные опухоли размером с кулак и более.

У части больных, которые перенесли гонорейный сальпинго-офорит, заболевание переходит в хроническую форму. Больных беспокоят постоянные ноющие боли внизу живота, вздутие кишечника, запоры, пониженное половое влечение, нарушение репродуктивной функции. Кроме того, могут наблюдаться явления интоксикации: бессонница, головная боль. При поражении яичников нарушается менструальная функция, появляются тупые боли в пояснично-крестцовой области. При двуручном гинекологическом исследовании пальпируются плотные, тяжистые, ограниченно подвижные, болезненные при смещении придатки.

Перитонит (Peritonitis). Распространяясь по слизистой оболочке, гонококки вместе с гнойным содержимым через ампулярный конец попадают на тазовую брюшину. Различают пельвиоперитонит, который является одной из форм местного перитонита, и воспаление брюшины за пределами малого таза — нижнего и верхнего этажей брюшной полости, соответствующее распространенному перитониту.

Гонорейный диффузный перитонит возникает редко и, как правило, заканчивается выздоровлением. Ему способствуют половые эксцессы, алкогольное опьянение, чрезмерное физическое напряжение, пониженная сопротивляемость организма. Перитонит начинается с появления резких болей в животе, высокой температуры (до 40 °С и выше), тошноты, рвоты, задержки стула, газов. Пульс несколько учащается, но не соответствует температуре. Аппетит отсутствует. Язык сухой, обложенный. Живот при пальпации резко болезненный во всех отделах, но особенно в нижних, где определяются напряжение мышц брюшной стенки и положительный симптом Щеткина-Блюмберга. При двуручном гинекологическом исследовании детальная пальпация невозможна из-за резкой болезненности сводов влагалища. Заболевание возникает во время или сразу после менструации, аборта, родов, физического переутомления.

Такое состояние продолжается недолго, дней 5-7, затем наступает улучшение: постепенно снижается температура тела, боли в животе уменьшаются, язык становится влажным, дефекация менее болезненная. Через 2-3 недели от момента возникновения заболевание переходит в подострую стадию. У подавляющего большинства больных гонореей количество лейкоцитов остается в пределах нормы. После гонорейного пельвиоперитонита при свое-

временно начатом и правильно проводимом лечении прогноз благоприятный, но может развиваться диффузный перитонит,

Заболевание начинается внезапно, но симптомы острого живота выражены слабее, чем при других септических воспалениях брюшины. Перитонеальные явления продолжаются не более 7 дней (в среднем 2-3 дня) и быстро стихают. Температура тела высокая. При прогрессировании процесса отмечаются сердечная недостаточность, падение артериального давления, парез кишечника. Может наступить летальный исход. При нарастании местных и общих симптомов перитонита рекомендуется оперативное вмешательство. В более легких случаях показано консервативное лечение.

Лечение гонореи

Препараты пенициллиновой группы являются основными антибиотиками для лечения гонореи, а остальные — антибиотиками резерва.

Бензилпенициллин. Для лечения обычно применяют натриевую или калиевую соли бензилпенициллина. При свежих торпидных случаях неосложненной гонореи, хронической гонорее, восходящей гонорее у женщин курсовая доза бензилпенициллина должна быть 4 200 000-6 800 000 ЕД в зависимости от тяжести заболевания. Лечение начинают с ударной дозы для создания более высокой концентрации антибиотика в очаге поражения: при первой инъекции вводится 600000 ЕД, а при последующих — по 400 000 ЕД в физиологическом растворе с интервалом 3 часа без ночного перерыва.

При хронической гонорее у женщин целесообразно воспользоваться регионарным введением бензилпенициллина. С этой целью в начале лечения в толщу мышечного слоя шейки матки вводят однократно 200 000 ЕД препарата. Одновременно с этим делаются внутримышечные инъекции бензилпенициллина в разовых и курсовых дозах, рекомендуемых при хронической гонорее.

Полусинтетические антибиотики: *ампициллин, ампиокс, аугментин*. Тетрациклинового ряда: *тетрациклин, хлортетрациклин, окситетрациклин*. Макролиды: *эритромицин, макропен*. Аминогликозиды: *канамицин*. Рифампицины: *рифампицин*. Цефалоспорины: *цефалексин (цепорекс), клафоран, кетоцеф, цефтриаксон*. Азалиды: *азитромицин (сумамед)*. Фторированные хинолоны: *ломефлоксацин (максаквин), офлоксацин (таривид)*,

заноцин, флобоцин), ципрофлоксацин (ципробай, ципринол, квинтор, цифран), пефлоксацин (абактал). Другие антибиотики: спектиномицин (тробиицин), левомицетин.

Комплексное применение антибактериальных препаратов. Комплексное лечение, т. е. одновременное лечение несколькими антибиотиками, назначают при тяжело протекающих формах заболевания, при осложненной и восходящей гонорее, гонорее прямой кишки, наличии смешанной инфекции или подозрении на таковую и безуспешном лечении несколькими последовательно примененными антибиотиками. Курсовые дозы и методика при одновременном применении антибиотиков такие же, как и при раздельном их назначении.

Критерии излеченности гонореи у женщин:

- отсутствие гонококков при исследовании выделений из мочеиспускательного канала, канала шейки матки, прямой кишки;
- благоприятные результаты клинического и лабораторного исследований в течение 2-3-х менструальных циклов;
- отсутствие боли и явных пальпаторных изменений внутренних половых органов, нормальный менструальный цикл.

Излеченность определяют через 7-10 дней после окончания лечения антибиотиками. Выделения из мочеиспускательного канала, канала шейки матки, прямой кишки подвергают лабораторному исследованию на наличие гонококков. При отсутствии их в исследуемом материале проводят комбинированную провокацию: инъекцию гоновакцины (500 млн. микробных тел) или пирогенала (200 МИД), смазывание мочеиспускательного канала и прямой кишки 1%-ным раствором Люголя, а канала шейки матки — 2-5% -ным раствором нитрата серебра. Через 24, 48, 72 часа исследуют отделяемое из уретры, шейки матки и прямой кишки на наличие гонококков. Во время очередной менструации снова берут мазки, а после ее окончания повторяют провокацию с исследованием отделяемого в течение 3-х дней. Такие обследования проводят в течение 2-х менструальных циклов, после чего при благоприятных результатах клинического и лабораторного исследований больную снимают с учета. В течение 3-х менструальных циклов следует наблюдать женщин после лечения восходящей гонореи и женщин, переболевших гонореей во время беременности.

Больная гонореей после окончания лечения находится под наблюдением врача для установления излеченности: при свежей гонорее — в течение 2-х месяцев, при хронической — 3 месяца.

Гонорея и беременность

Гонорея во время беременности приводит к тяжелым последствиям как для матери, так и для ребенка. Только 30% беременных, больных гонореей, предъявляют жалобы на появление белей, дизурических расстройств, болей внизу живота. Однако у подавляющего большинства женщин данные симптомы быстро проходят, и они не обращаются к врачу.

При остром эндометрите в результате очагового развития гонорейного процесса зачатие может наступить, но в дальнейшем в результате возникновения децидуального эндометрита происходит выкидыш в ранние сроки беременности. При заражении гонореей, наступившей после четырех месяцев беременности, прерывание беременности наступает редко. Однако своевременно нераспознанная гонорея чревата серьезными послеродовыми осложнениями — возникает инфицирование матки и ее придатков.

Однократное обследование на гонорею беременных малоэффективно. При повторных обследованиях процент выявления заболевания возрастает. Частота выявления гонореи у беременных увеличивается также при использовании двух лабораторных методов диагностики — бактериоскопического и культурального. Особенно хорошие результаты дает культуральный метод в хронической стадии болезни, причем по мере увеличения срока беременности посев приобретает все большее диагностическое значение.

В нашей стране беременную женщину обследуют на гонорею 2 раза (в первом и третьем триместре беременности), поскольку у 30% женщин, страдающих гонореей на ранних сроках беременности, отмечается рецидив инфекции в поздних сроках. Если же имеются показания (воспалительные явления в мочеполовых органах, бели, расстройство мочеиспускания, урологические заболевания мужа), то беременную необходимо обследовать многократно. В тех случаях, когда гонококк не удается обнаружить, а клинические или анамнестические данные позволяют заподозрить гонорею, необходимо провести профилактическое лечение антибиотиками. Применение всего комплекса лечения гонореи во время беременности ограничено.

С целью диагностики у беременных с подозрением на хроническую гонорею проводится следующая провокация: уретру смазывают 1%-ным раствором нитрата серебра или 2,5%-ным раствором проторгола, шейку матки снаружи, а прямую кишку на 3-4 см выше сфинктера — 1%-ным раствором нитрата серебра или раство-

ром Люголя. При обследовании беременной необходимо учитывать течение настоящей беременности и исходы предыдущих. При отягощенном анамнезе и каких-либо отклонениях в настоящей беременности провокации противопоказаны.

Течение гонореи во многом зависит от того, когда произошло заражение — до или во время беременности. Если заражение наступило до беременности, то у подавляющего большинства больных заболевание протекает хронически, стерто и сопровождается небольшими слизистогнойными выделениями из шейки матки. У четверти больных отмечается обострение патологического процесса во время беременности. Если заражение наступило во время беременности, то в большинстве случаев отмечаются выраженные воспалительные явления со стороны пораженных очагов. Особенно остро протекает гонорея при заражении во второй половине беременности. Слизистогнойные выделения становятся очень обильными.

При гонорее у беременных поражается нижний отдел полового аппарата. Восходящий процесс наблюдается крайне редко и только в первом триместре беременности, когда не вся полость матки заполнена плодным яйцом. Начиная с 4-го месяца продвижение гонококка во внутренние половые органы невозможно. Это объясняется тем, что децидуальная париетальная оболочка сливается с капсулярной и плодное яйцо закрывает внутренний зев. В период беременности свежая гонорея в основном протекает как многоочаговое заболевание. Изолированное поражение какого-либо очага встречается крайне редко, причем это больные с хроническим процессом или со стертой, торпидной формой заболевания. Чаще всего поражаются шейка матки и уретра.

Гонорея у 6,5-10% беременных приводит к самопроизвольным выкидышам, а у 6,3-12% является причиной преждевременных родов, преждевременного излития околоплодных вод, гибели плода или ребенка. Симптомы угрожающего выкидыша и невынашивания беременности чаще встречаются при свежей гонорее, а выкидыши и преждевременные роды — при хронической. В свежей стадии болезни причиной неблагоприятного течения беременности является острый воспалительный процесс в нижнем отделе мочеполовых органов и гоноинтоксикация. Своевременно проведенная специфическая терапия способствует ликвидации симптомов прерывания беременности. При хронической гонорее наблюдается специфический эндометрит и нарушается процесс имплантации, поэтому даже при полноценном лечении не всегда удастся сохранить беременность.

Гонорею у родильниц диагностировать значительно легче, чем у беременных, так как лохии являются благоприятной средой для гонококка. Гонококк проникает в полость матки раньше, чем другие микроорганизмы, поэтому уже на 3-4-й день после родов в лохиях можно обнаружить чистую культуру гонококка. При обследовании родильниц в первые дни после родов отделяемое следует брать из уретры, прямой кишки и влагалища. Через 5-7 дней кроме этих очагов нужно обследовать и шейку матки.

Клинические проявления гонореи в послеродовом периоде очень разнообразны. У некоторых больных в первые дни послеродового периода гонорея проявляется лишь одно-, двукратным повышением температуры тела в пределах 38 °С. У многих родильниц развивается эндометрит с клиническими проявлениями различной степени тяжести.

Генерализация гонорейной инфекции в послеродовом периоде происходит чрезвычайно редко. Стертое течение и отсутствие тяжелых осложнений после родов объясняется тем, что гонококки удаляются из полости матки вместе с обильными лохиями. При стертом, торпидном течении у родильниц гонорея может остаться нераспознанной. Такая «дремлющая» инфекция проникает в маточные трубы спустя длительное время (например, при первой менструации).

Более тяжелые осложнения в послеродовом периоде развиваются у женщин, у которых заражение гонореей произошло во второй половине беременности. Для своевременной диагностики гонореи и предотвращения осложнений даже незначительные отклонения в течении пuerпериального периода должны насторожить врача.

Лечение гонореи у беременных женщин, желающих сохранить беременность, должно проводиться в условиях стационара. Препаратами выбора для лечения беременных являются: цефтриаксон — рекомендуется однократный режим 125 мг внутримышечно; це-фиксим — 400 мг перорально или спектиномицин — 2 г внутримышечно (Центр контроля заболеваний; ВОЗ, 1991). Рекомендуется назначить дополнительное лечение возможной хламидийной инфекции с применением эритромицина (250 мг 4 раза в день в течение 14 дней или 800 мг этилсукцината эритромицина 4 раза в день в течение 7 дней) или азитромицина 1 г однократно.

Бензилпенициллин показан в любом сроке беременности, во второй половине беременности курсовые дозы бензилпенициллина увеличиваются в 1,5-2 раза, исключается применение только в случае индивидуальной непереносимости. В такой ситуации назначаются эритромицин, левомицетин или сульфаниламиды. Го-

нококковая цервикальная инфекция без осложнений идеально излечивается при помощи одноразовой дозы антибиотика, также адаптированного для применения во время беременности. Из-за риска реинфекции необходимо интенсивное обследование партнера и его лечение. Женщинам с установленной гонококковой инфекцией во время беременности по возможности необходимо провести повторный скрининг.

Местное лечение уретры, прямой кишки, больших вестибулярных желез может проводиться во всех сроках беременности. Лечение цервикального канала возможно лишь в виде влагалищных ванночек, без введения лекарственных препаратов непосредственно в цервикальный канал (помнить о возможной угрозе прерывания беременности).

При хламидийной инфекции, гонорее, инфекции мочевыводящих путей, инфекции послеродового периода. Для восстановления флоры влагалища после антибиотикотерапии, как системной так и местной, можно использовать препараты, содержащие лактоба-циллы — Гинофлор («Medinova», Швейцария). Терапевтический эффект Гинофлора заключается в восстановлении вагинальной флоры путем введения экзогенных лактобацилл и улучшении состояния вагинального эпителия путем введения экзогенного эстри-ола в минимальной дозе. Препарат назначается по 1-2 таблетки в день на протяжении 6-12 дней. Гинофлор можно использовать во время беременности и лактации.

О беременных, перенесших гонорею во время беременности, следует сообщать в женскую консультацию для специального наблюдения за ними до и после родов и тщательного наблюдения за состоянием новорожденного.

В послеродовом периоде антибиотики назначают по схеме хронической гонореи. Вакциноterapia в период лактации не проводится. Местное лечение уретры и прямой кишки проводится сразу после родов. Местное лечение шейки матки можно начинать не раньше, чем через 5-6 недель после родов (после того, как сформируется шейка матки). После абортов лечение шейки матки можно начинать не раньше, чем через 10 дней.

Гонорея у новорожденного

Инфицирование новорожденных во время родов происходит в 1,9-28,6% случаев, приобретение инфекции происходит через инфицированную амниотическую жидкость или при прохождении

через инфицированные родовые пути. Неонатальная инфекция может передаваться от матери после родов.

Типичным проявлением гонореи новорожденных являются инфекции слизистых оболочек, чаще всего поражается конъюнктив.

Гонококковый конъюнктивит (бленнорея) развивается часто у новорожденных при прохождении по инфицированным гонореей половым путям матери, чаще проявляется на 3-7 сутки (инкубационный период может быть от 1 до 13 дней) после рождения и вызывает двустороннее поражение в виде гнойных выделений конъюнктив. Болезнь обычно имеет двусторонний характер, при вовлечении роговицы возникают кератиты или панофтальмит. Инфильтрации начинаются около границы роговицы и склеры, быстро увеличиваются и изъязвляются, приводя к перфорации глазного яблока и к частичной или полной потере зрения. Обнаружение грамотрицательных внутриклеточных диплококков в мазке по Граму из выделений конъюнктивы является высокочувствительным и специфическим для гонококковой инфекции. Этот простой тест позволяет быстро назначить лечение и может быть проведен в местах с минимальными лабораторными возможностями. Кроме мазка по Граму, необходимо провести стандартный посев на выделение культуры *N.gonorrhoeae*.

В последнее время заболевание редко встречается в нашей стране в связи с введением в рутинную практику промывания слизистых глаз ребенка при рождении 1% AgNO₃ (прием Креде) или 30% альбумида. В США также применяется эта процедура, в Великобритании — только в группах повышенного риска. Диффдиагностику следует проводить с вирусными и хламидийной инфекциями и с химическими конъюнктивитами. Профилактика конъюнктивитов новорожденных может проводиться эритромицином — 0,5 г (глазные капли); AgNC-з 1%.

Детям, рожденным от женщин с гонореей, вводится цефтриаксон в дозе 50 мг/кг, но не более 125 мг.

Другие локализации инфекции. В процесс могут быть также вовлечены анальное отверстие, прямая кишка и глотка. Кожная инфекция обычно не наблюдается, хотя известны случаи появления гонококковых абсцессов. Влажные места редко инфицируются на первых неделях жизни, так как эстрогены матери обуславливают временную защиту от гонококков. Затем данный эффект постепенно исчезает, и у инфицированных девочек может развиваться тяжелый вульвовагинит. Гонококкемия в неонатальный период чаще всего проявляется полиартикулярным септическим артритом.

Профилактика:

— снижение сексуальных отношений высокого риска, особенно во время беременности, и применение барьерных методов контрацепции;

— своевременная диагностика гонококковой инфекции. Рутинное обследование во время беременности — дважды за период наблюдения (первый и третий триместры), и лечение материнской инфекции в случае ее выявления;

— профилактика гонококковой инфекции глаз новорожденного после рождения, в трех разных режимах профилактики:

- глазные капли 1%-ного нитрата серебра;
- 1% -ная глазная мазь тетрациклина;
- 0,5% -ная глазная мазь эритромицина.

Выводы

1. Гонорея — инфекционное заболевание, вызываемое специфическим возбудителем — гонококком, поражающее преимущественно слизистые оболочки урогенитального тракта и передающееся в основном половым путем. Гонококковая инфекция часто выявляется среди мужчин и женщин, ведущих беспорядочную половую жизнь.

2. Гонококки могут образовывать L-формы, что приводит к развитию хронической инфекции и резистентности к антибиотикам (особенно в недостаточных дозах). Отдельные штаммы гонококков вырабатывают фермент В-лактамазу, разрушающую пенициллин.

3. Источником инфекции является человек, больной гонореей. Заражение обычно происходит половым путем. Инфицирование новорожденных возможно во время прохождения через родовые пути матери, больной гонореей, что приводит к развитию гнойного конъюнктивита (стоматита, ринита, фарингита). Предполагают трансплацентарный путь передачи инфекции и развитие у новорожденных гонококкового менингита, сепсиса и артрита.

4. Гонорея во время беременности и после родов приводит к тяжелым последствиям как для матери, так и для ребенка. При остром эндометрите в результате очагового развития гонорейного процесса зачатие может наступить, но в дальнейшем происходит выкидыш в ранние сроки беременности.

5. При гонорее у беременных поражается нижний отдел полового аппарата. Восходящий процесс наблюдается крайне редко и только в первые 3 месяца беременности. Начиная с 4-го месяца

продвижение гонококка во внутренние половые органы невозможно. Послеродовые (постабортные) осложнения связаны с инфицированием матки и ее придатков.

6. Приоритетное диагностическое значение в хронической стадии гонореи по мере увеличения срока беременности имеет культу - ральный метод.

7. Препаратами выбора для лечения беременных являются: **125** мг цефтриаксона внутримышечно, 400 мг цефиксима перо- рально или 2 г спектиномицина внутримышечно (Центр контроля заболеваний, ВОЗ, 1991). Рекомендуется назначить дополнительное лечение возможной хламидийной инфекции с применением эритромицина по 250 мг 4 раза в день в течение 14 дней или 800 мг этилсукцината эритромицина 4 раза в день в течение 7 дней, или азитромицина 1 г однократно. Бензилпенициллин показан в любом сроке беременности.

8. Инфицирование новорожденных во время родов происходит в 1,9-28,6% случаев, приобретение инфекции передается через инфицированную амниотическую жидкость или при прохождении через инфицированные родовые пути. Неонатальная инфекция может передаваться от матери после родов. Типичным проявлением гонореи у новорожденных являются инфекции слизистых оболочек, чаще всего — конъюнктивы.

9. Профилактика гонореи заключается в снижении сексуальных отношений высокого риска, особенно во время беременности, и применении барьерных методов контрацепции.

Рутинное обследование во время беременности — дважды за период наблюдения (первый и третий триместры), и лечение материнской инфекции в случае ее выявления. Профилактика гонококковой инфекции глаз новорожденного после рождения.

Трихомонадная инфекция

Трихомониаз является одним из наиболее распространенных заболеваний мочеполового тракта. В мире трихомониазом ежегодно заболевают 170 млн человек. Среди всех вульвовагинитов на долю трихомонадного приходится от 15 до 20% .

Трихомониаз — инфекция нижнего генитального тракта мужчин и женщин, вызываемая простейшими вида *Trichomonas vaginalis*. Это заболевание, передающееся половым путем. Внеполовое заражение происходит редко (например, при продвижении плода через родовые пути матери, инфицированной трихомонадами).

К факторам риска по заболеваемости трихомониазом относятся: низкий социально-экономический уровень, несоблюдение правил личной гигиены в интимной жизни, промискуитет.

Этиология

Возбудителем мочеполового трихомониаза является влагалищная трихомонада (*Trichomonas vaginalis*). Впервые микроорганизм был выделен в 1836 году из влагалищного секрета Доппе.

Trichomonas vaginalis относится к простейшим Protozoa, классу жгутиковых Flagellata, роду трихомонад *Trichomonas*. Урогени-тальная трихомонада представляет собой подвижный одноклеточный организм, приспособившийся в процессе эволюции к жизни в органах мочеполовой системы человека. Бывают трех форм: грушевидной, амебовидной, почкующейся. У женщин местом обитания трихомонад является влагалище, у мужчин — предстательная железа и семенные пузырьки. Мочеиспускательный канал может поражаться как у мужчин, так и у женщин. В эксперименте *in vitro* установлено, что трихомонады заметно снижают подвижность и жизнеспособность сперматозоидов. Аналогично действуют трихомонады на сперму во влагалище. Это свидетельствует о снижении плодовитости мужчин и женщин, больных трихомониазом.

Трихомонада — одноклеточный паразит, обладающий способностью повторять рельеф эпителиальной клетки, на которой он паразитирует, проникать между клетками и инвагинировать в клетку хозяина, фиксировать на своей поверхности большое количество антитрипсина и таким образом обеспечивать себе защиту от разрушительного действия макроорганизма. Трихомонада обладает вирулентностью, которая находится в прямой зависимости от их гемолитической активности. На своей поверхности она имеет протеолитические ферменты, с выраженным хемотаксисом. Заболевание развивается после полового контакта с больным трихомониазом.

Тело трихомонады состоит из оболочки, протоплазмы блефаропласта, ядра, аксостилья, 4-х жгутиков, длина которых почти равна длине трихомонады, ундулирующей мембраны, фибрилл. Размножаются трихомонады путем продольного деления, обладают подвижностью. Они не образуют цист или других форм устойчивости, обеспечивающих им сохранение вне человеческого организма. Поэтому трихомонады быстро теряют жизнеспособность во внешней среде — при высушивании погибают в течение нескольких секунд; температура выше 40 °C, прямые солнечные лучи, антисептики гу-

бительны для них. Однако трихомонады хорошо растут в анаэробных условиях при pH среды 5,5-7,5 и температуре 35-37 °C.

Трихомонада в естественных условиях обитает только в мочеполовом аппарате человека и не поражает животных.

Все трихомонады обладают фагоцитарными свойствами, часто с неполным переваривающим циклом. В фагосомах обнаруживаются кокки, диплококки, бациллярные формы грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Часто встречается незавершенный фагоцитоз, в результате чего живые клетки выходят из фагосом и продолжают вегетировать и вызывать рецидивы гонореи после ее излечения. Обнаруженные явления эндобиоза дают возможность рассматривать влагалищную трихомонаду как резерв сохранения гонококковой инфекции.

Патогенез

Урогенитальные трихомонады проникают в организм *per continuitatem* через межклеточные пространства и затем в субэпителиальную соединительную ткань. Попадая в мочеполовые органы, трихомонады либо обуславливают развитие воспаления, либо не вызывают никаких изменений. Инкубационный период урогени-тального трихомониаза длится в среднем 10 дней (иногда от 3-х дней до 1 месяца).

Умеренно выраженная воспалительная реакция развивается при наличии большого количества паразитов. Организм на присутствие трихомонад реагирует выработкой IgM, IgA и IgG-антител; присутствие антител в организме не обеспечивает стойкого иммунитета, поэтому возможно повторное инфицирование.

К патогенетическим факторам трихомониаза относятся:

1. Интенсивность инфекционного воздействия.
2. pH влагалищного секрета.

Нормальная среда влагалища — pH 3,8-4,5. Для жизнедеятельности трихомонад требуется pH 5,5-5,8. Некоторые состояния организма, связанные с увеличением значения pH, способствуют колонизации трихомонад. Эти состояния встречаются при дефиците лактобацилл, обеспечивающих нормальную кислую среду влагалища. Физиологическое защелачивание происходит за счет цервикальной слизи или при менструациях.

3. Физиологическое состояние эпителия мочеполовой системы.

Многослойный плоский эпителий влагалища содержит гликоген, распадающийся в процессе метаболизма до глюкозы. Трихомонады

хорошо произрастают во влагалище женщин репродуктивного возраста, у которых эпителий достаточно гликолизирован.

4. Сопутствующая бактериальная флора.

Внутренний зев шейки матки является своего рода границей распространения урогенитальных трихомонад вверх благодаря циркулярному сжатию мускулатуры шейки матки и резко щелочной реакции секрета эндометрия. Эти защитные барьеры теряют свою силу во время менструаций, абортов и родов. Кроме того, ритмические движения матки во время полового акта являются предрасполагающим фактором для всасывания в ее полость урогенитальных трихомонад, находящихся в шейке матки. При проникновении трихомонад в трубы возникает трихомонадный сальпингит. Изолированного воспаления яичников, как правило, не бывает, обычно это поражение наблюдается совместно с поражением труб. Урогенитальные трихомонады проникают внутрь яичника через раневую поверхность лопнувшего граафова пузырька. Могут возникнуть tuboовариальные образования. Возможно развитие уретритов, которые могут быть как первичными, так и вторичными. Чаще всего поражается передняя часть уретры, однако иногда инфекция распространяется в заднюю часть уретры и возникает тотальный уретрит; при длительном течении возможно образование множественных стриктур. Могут присоединиться парауретрит, цистит и даже пиелит.

Клиника

В зависимости от длительности заболевания и интенсивности реакции организма на внедрение возбудителя различают трихомониаз:

— *свежий*:

а) острый;

б) подострый;

в) торпидный (малосимптомный);

— *хронический (торпидное течение с давностью заболевания свыше 2-х месяцев)*;

— *трихомонадоносительство (при наличии трихомонад отсутствуют объективные и субъективные симптомы заболевания)*.

Для хронического трихомониаза характерны периоды обострения, которые часто обусловлены половым возбуждением, употреблением алкоголя, снижением сопротивляемости организма,

нарушениями функций яичников и изменением рН содержимого влагалища.

При остром трихомониазе воспалительный процесс протекает бурно, с обильными, раздражающими кожу выделениями и сильным зудом наружных половых органов. Беспокоят жжение и болезненность при мочеиспускании. Жалобы появляются вскоре после начала половой жизни или случайной половой связи. Инкубационный период при трихомониазе равен в среднем 5-15 дням. Клинические проявления воспалительного процесса усиливаются после менструации. При осмотре выявляют воспалительные изменения — от умеренной гиперемии свода влагалища и шейки матки до обширных эрозий, петехиальных геморрагии и опрелости в области промежности. Весьма характерным, но не постоянным симптомом является наличие гранулематозных, рыхлых поражений слизистой оболочки шейки матки красного цвета (малиновая шейка матки). В области заднего свода отмечается скопление жидких серовато-желтых, пенистых выделений, которые свободно вытекают из влагалища, раздражая кожу. В области преддверия влагалища могут образовываться остроконечные кондиломы. При вовлечении в воспалительный процесс уретры ее губки нередко отечны и гиперемированы; можно выдавить небольшое количество гнойных выделений при массаже. При пальпации уретры отмечаются ее болезненность и пастозность. Может иметь место гиперемия устьев протока большой вестибулярной железы. При кольпоскопии на слизистой оболочке влагалища и влагалищной части шейки матки обнаруживают точечные кровоизлияния (симптом клубничной шейки). Очаги воспаления при окраске раствором Люголя — йод-негативны.

При подостром процессе симптомы незначительные, выделения необильные.

Для торпидной формы трихомониаза, которая чаще всего встречается у мужчин, характерна скудность объективных и субъективных симптомов или их полное отсутствие. У женщин слизистые оболочки влагалища и наружных половых органов имеют нормальную окраску или слегка гиперемированы, выделения из влагалища молочного цвета, их количество незначительное. Стертые признаки воспалительного процесса (нередко выраженная очаговая или диффузная гиперемия, петехии) выявляются лишь при кольпоскопии.

Переход инфекции в хроническую стадию происходит путем постепенного стихания острых и подострых явлений. Однако могут возникать периодические обострения, которые чаще всего обуслов-

лены половыми сношениями, употреблением алкоголя, снижением сопротивляемости организма, нарушениями функции яичников и изменениями pH содержимого влагалища.

Хронический мочеполовой трихомониаз, как правило, представляет собой смешанный протозойно-бактериальный процесс, поскольку трихомонада является резервуаром для хламидий, гонококков, стафилококков и другой флоры. Только у 10,5% больных трихомониаз протекает как моноинфекция, в 89,5% случаев выявляют смешанные трихомонадные инфекции в различных комбинациях. По нашим данным, наиболее часто при влагалищном трихомониазе из урогенитального тракта выделяются микопlasма урогенитальная (47,3%), гонококки (29,1%), уреаплазма (20,9%), хламидий (18,2%), грибы рода *Candida* (15,7%).

Под влиянием протистоцидной терапии урогенитальные трихомонады, как правило, исчезают. Однако клиническое выздоровление наступает не всегда — остаются посттрихомонадные воспалительные процессы. Формированию их способствует то обстоятельство, что с гибелью урогенитальных трихомонад воспаление поддерживает обильная микрофлора, которая сопровождает трихомониаз. При смешанных поражениях осложнения у больных наблюдаются в 2 раза чаще и носят более глубокий характер. Посттрихомонадный воспалительный процесс после лечения диагностируется у 14,6-48,2% женщин.

Лечение трихомониаза протистоцидными препаратами ведет к освобождению флоры, находящейся внутри трихомонады, и поддержанию процесса воспаления. Значительные нарушения, развивающиеся в организме больных смешанными урогенитальными инфекциями, способствуют появлению рецидивов и обуславливают крайне упорное течение процесса, несмотря на применение эти-отропной терапии. Рецидивы возникают в 20% случаев.

Под трихомонадоносительством следует понимать наличие трихомонад в организме человека при отсутствии клинических признаков заболевания.

Частота трихомонадоносительства, по данным разных авторов, составляет от 2 до 41%. Истинное число трихомонадоносителей неизвестно. Трихомонадоносительство зависит как от штамма трихомонад, так и от особенностей организма хозяина.

У трихомонадоносителя естественный иммунный ответ на внедрение трихомонадных антигенов, родственных антигенам собственных эритроцитов, развивается в недостаточной степени. Игрет свою роль и местный клеточный иммунитет. Трихомонадоносители, как и больные с вялотекущим воспалительным процессом, пред-

ставляют серьезную опасность в эпидемиологическом отношении, являясь источником распространения трихомониаза. Трихомонадная инфекция не приводит к развитию выраженного иммунитета. Выявляемые у больных или переболевших трихомониазом сывороточные или секреторные антитела (АТ) являются лишь признаками существующей или ранее перенесенной инфекции, но не способны обеспечить иммунитет. Антитела выявляются в течение года после перенесенного заболевания.

Диагностика

Диагноз мочепополового трихомониаза устанавливают на основании клинических признаков заболевания и обнаружения в исследуемом материале трихомонад. Диагностика данного заболевания будет успешной, если придерживаться следующих принципов: сочетание использования различных способов диагностики; неоднократные исследования изучаемого материала; забор материала из разных очагов (уретра, вульва, вагина); правильная техника забора и транспортировка материала.

Для качественного проведения лабораторного исследования важное значение имеет правильная подготовка больного к лабораторному обследованию. Необходимым условием является прекращение применения наружных и внутренних трихомоноцидных средств за 5-7 дней перед взятием материала.

Материал для исследования берут из влагалища, уретры, прямой кишки у женщин и из мочеиспускательного канала, прямой кишки — у мужчин, используют также центрифугат мочи и промывные воды.

Для лабораторной диагностики трихомониаза применяются следующие методы:

- микроскопия нативного препарата;
- микроскопия окрашенного препарата;
- культуральные;
- иммунологические.

В нативных препаратах возбудитель обнаруживается по его движению среди клеточных элементов и микроорганизмов. Влагалищная трихомонада определяется по грушевидной и овальной форме, величиной немного больше лейкоцита, характерным толчкообразным движениям и жгутикам, которые особенно хорошо видны при исследовании в фазово-контрастном микроскопе. Ввиду того, что при длительном пребывании нативного препарата при комнатной температуре трихомонады теряют подвижность, иссле-

дование следует проводить в кратчайшие сроки после получения материала.

Преимуществом исследования трихомонад в окрашенных препаратах является возможность их обнаружения спустя длительное время после взятия материала.

В окрашенных препаратах трихомонады имеют овальную, круглую или грушевидную форму с хорошо выраженными контурами и нежно-ячеистым строением цитоплазмы. Информативность этого метода выше, так как определяются не только подвижные формы, но и неподвижные.

При отрицательных результатах непосредственного исследования патологического материала трихомонады могут быть обнаружены с помощью культивирования отделяемого из уретры, влагалища, секрета простаты и спермы. Культуральный метод имеет большую ценность при распознавании атипичных форм с целью диагностики трихомониаза и при контроле за результатами лечения.

Иммунологические методы также неоднократно предлагались для диагностики трихомониаза, однако они не дают удовлетворительных результатов.

Ни один из указанных методов не гарантирует полного выявления трихомонад. Поэтому для повышения процента обнаружения этих микроорганизмов следует прибегать к неоднократным повторным исследованиям с применением всех доступных методов лабораторной диагностики. Все вышеназванные методы обследования дополняют друг друга. Их сочетание резко повышает выявляемость влагалищных трихомонад.

Лечение

Лечение мочеполювого трихомониаза является одной из актуальных и серьезных задач, стоящих перед врачами всех стран мира, что обусловлено высоким уровнем заболеваемости этой инфекцией, отсутствием гарантированного этиологического излечения трихомониаза и значительным удельным весом посттрихомонадных осложнений.

При лечении трихомониаза необходимо соблюдать следующие принципы:

- лечить следует одновременно обоим половым партнерам;
- половая жизнь и употребление алкоголя в период лечения запрещаются;

— устраняются, по возможности, факторы, снижающие сопротивляемость организма (сопутствующие заболевания, гиповитаминоз);

— трихомоноцидные препараты необходимо использовать на фоне проведения общих и местных гигиенических процедур;

— лечению подлежат больные при всех формах заболевания (включая и трихомонадоносителей, и больных с воспалительными процессами, у которых трихомонады не обнаружены, но эти возбудители выявлены у полового партнера).

Главными принципами лечения мочепоолового трихомониаза являются индивидуальный подход к больному, основанный на тщательном анализе анамнеза и всестороннем клиническом и лабораторном обследовании, и этиотропная терапия.

Одним из наиболее эффективных препаратов этиотропной терапии общего действия при трихомониазе является метронидазол.

Метронидазол действует не только на простейших, но и на анаэробную флору. Кроме того, этот препарат может индуцировать выработку интерферона.

Минимальная подавляющая концентрация метронидазола в аэробных условиях составляет 1-10 мкг/мл, в анаэробных — 0,1-7,0 мкг/мл. Большинство (76%) штаммов влагиаличных трихомонад погибают при концентрации метронидазола в среде 3,0-5,0 мкг/мл.

Существует несколько методик лечения метронидазолом:

— по 0,5 г 3 раза в день в течение 5 дней;

— курсовая доза 7,5 г;

— однократная пероральная доза 2 г.

В настоящее время кроме метронидазола применяется ряд других производных нитроимидазола.

Тинидазол назначается по 0,5 г через каждые 15 мин в течение часа; курсовая доза — 2 г или по 0,5 г 2 раза в день ежедневно в течение недели.

Орнидазол — антимикробное средство для лечения инфекций, вызванных трихомонадами, амебами, лямблиями, анаэробными бактериями; назначают однократно 1,5 г или 0,5 г 2 раза в день в течение 5 дней; на курс лечения — 5 г.

Тенонитразол — капсулы по 0,25 г дважды в сутки в течение 4-х дней. Этот препарат оказывает противотрихомоноцидное и антимикотическое действие, но его не рекомендуется применять при беременности и кормлении грудью, так как он проникает в грудное молоко.

Ниморазол назначают по 0,5 г 2 раза в день в течение 6 дней или однократно в дозе 2 г в день (4 таблетки).

При торпидном и хроническом процессе из-за нарушения васкуляризации с последующим развитием рубцовой ткани в пораженных органах нарушается морфологическая структура слизистой влагалища, и протистоцидные препараты проникают в очаги поражения в меньшей концентрации, которая для подавления паразита недостаточна, что в свою очередь приводит к лекарственной устойчивости трихомонад к назначаемым дозам.

При лечении вялотекущего, хронического, рецидивирующего, осложненного мочеполювого трихомониаза рекомендуют следующие схемы лечения:

— метронидазол по 0,5 г 4 раза в сутки в течение 5 дней, курсовая доза — 10 г; или в суточной дозе 1-1,5 г в течение 10 дней, курсовая доза 10-15 г (при избыточной массе тела — более 90 кг — суточная доза повышается до 2 г); или 100 мл раствора метронидазола (содержащего 0,5 г препарата) вводят внутривенно капельно в течение 20 минут 3 раза в сутки на протяжении 5-7 дней;

— тинидазол назначают по 2 г в день однократно в течение 2-х дней, курсовая доза — 4 г.

При лечении трихомонадной инфекции может использоваться солко-триховак. Солко-триховак представляет собой лиофилизат инактивированных микроорганизмов специально отобранных штаммов *Lactobacillus acidophilus*. Один флакон (разовая доза) содержит 7. 10⁹ инактивированных лактобацилл, 5 мг реполимеризованного желатина, 0,2 мг фенола в качестве консерванта.

Основными показаниями к применению являются влагалищный трихомониаз и бактериальный вагиноз. Вакцину применяют одновременно с химиотерапией, так как развитие АТ продолжается 2-3 недели. Вакцину можно применять в качестве монотерапии при торпидном течении трихомониаза и в случаях резистентности к химиотерапии. Индуцированные вакцинацией солко-триховаком АТ способны непосредственно воздействовать не только на влагалищные трихомонады, но и на анаэробную флору (стафилококки, стрептококки В и Д, энтеробактерии и т. д.).

Основная вакцинация — 3 инъекции по 0,5 мл внутримышечно с интервалом 2 недели — обеспечивает годовую защиту. Через год проводится повторная вакцинация — однократно 0,5 мл. Вакцинация солко-триховаком приводит к стабилизации нормальной влагалищной микрофлоры.

После 3-х инъекций препарата стабилизируется нормальная влагалищная флора, повышается иммунитет, вследствие чего трихомонады и другие патогенные возбудители вытесняются и исчезают.

При амбулаторном лечении протистоцидные препараты и иммунотерапия назначаются одновременно.

Местное лечение трихомониаза назначают при наличии противопоказаний к применению метронидазола, а также больным с торпидным рецидивирующим течением заболевания. При назначении местной терапии необходимо учитывать стадию воспалительного процесса. При остром процессе используют спринцевания, ванночки с настоем цветков ромашки, травы шалфея.

Для местного лечения применяют *клион*, который назначают в виде влагалищных таблеток 1 раз в день в течение 10 дней. Препарат содержит 0,5 г метронидазола и 0,15 г нитрата миконазола, поэтому особенно эффективен при смешанной кандидозно-трихомонадной инфекции.

Для местного лечения используют препарат *тержинан*, который содержит тернидазол (200 мг), неомицина сульфат (100 мг), нистатин (100 000 ЕД), преднизолон (3 мг), масла гвоздики и герани в составе эксципиента. Тернидазол эффективен при трихомонадной и аэробной инфекции, нистатин оказывает противогрибковое действие, неомицина сульфат — антибактериальное действие на грамположительные и грамотрицательные бактерии, преднизолон — противовоспалительное действие. Поэтому данный препарат может быть полезен при лечении смешанных инфекций.

Хронический воспалительный процесс в 89,5% случаев протекает как смешанная инфекция. Нарушения, развивающиеся в организме больных со смешанными урогенитальными инфекциями и с трудом поддающиеся коррекции терапевтическими средствами, способствуют рецидивированию заболевания, обуславливая крайне упорное течение процесса несмотря на применение достаточно эффективных этиотропных препаратов.

Для местного лечения трихомониаза можно использовать вагинальные таблетки *флуомизин* (деквалиния хлорид) фирма «Medi-nova» (Швейцария), который обладает бактерицидным действием против многих грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов и простейших (*Trichomonas vaginalis*), а также противовоспалительным эффектом. Содержание лактозы в таблетке флуомизина способствует размножению лактофлоры. Рекомендуется использовать одну таблетку в день на протяжении 6 дней. Клинический эффект наступает через 24-72 часа. Нет сведений про резистентность микроорганизмов деквалинию хлорида. Пре-

имуществом данного препарата является возможность его применения при беременности и лактации.

Для восстановления флоры влагалища после антибиотикотерапии (как системной, так и местной) можно использовать препараты, содержащие лактобациллы, — *гинофлор* («Medinova», Швейцария). Терапевтический эффект гинофлора заключается в восстановлении вагинальной флоры путем введения экзогенных лактобацилл и улучшении состояния вагинального эпителия путем введения экзогенного эстриола в минимальной дозе. Препарат назначают по 1-2 таблетки в день на протяжении 6-12 дней. Гинофлор можно использовать во время беременности и лактации.

Производные нитроимидазола воздействуют на трихомонады, вызывая их гибель, не действуют на сопутствующую влагалищную флору, которая способствует развитию посттрихомонадного воспалительного процесса.

При смешанной инфекции рекомендуется в амбулаторных условиях протистостатические средства назначать одновременно с препаратами, действующими на сопутствующую флору.

Трихомонадная инфекция и беременность

Трихомонадная инфекция у большинства беременных может протекать бессимптомно. Частота заболеваемости у беременных — от 1,7 до 49%.

Как осложнения беременности при трихомониазе отмечаются преждевременные роды, рождение маловесных детей, гнойно-септические послеродовые осложнения.

По последним данным когортного исследования, в котором принимало участие более 13 тыс. женщин, обнаружено, что у 6,9% больных с трихомониазом наблюдался послеродовой эндометрит по сравнению с 4,7% женщин без трихомониаза.

Лечение трихомониаза при беременности проводят по принятым схемам после 12 недель беременности, учитывая неблагоприятное воздействие антимикробных препаратов на формирование (закладку) органов и систем будущего плода. Также обязательно лечение полового партнера.

Для лечения трихомонадного вагинита у беременных применяются:

- клотримазол, таблетки вагинальные — 200 мг на ночь в течение 2 недель;
- при недолеченной инфекции во II-III триместрах беременным назначают метронидазол — по 500 мг 2 раза в день в течение 2-х дней.

Критерии излеченности

Необходимо различать этиологическое и клиническое выздоровление.

Под *этиологическим* выздоровлением подразумевается стойкое исчезновение влагалищных трихомонад после проведенной терапии. Излеченность мочевого трихомониаза устанавливается с помощью бактериоскопического и культурального методов исследования.

Первое контрольное обследование проводят через 7-8 дней после окончания лечения. Повторное обследование проводится в течение 3-х менструальных циклов перед менструацией или через 1-2 дня после ее окончания. Материал для лабораторного исследования следует брать из всех возможных очагов поражения.

Больные считаются этиологически излеченными, если после окончания лечения при неоднократных повторных обследованиях не удастся обнаружить трихомонады в течение 2-3-х месяцев.

Часто у пациентов, несмотря на стойкое этиологическое выздоровление, после применения противотрихомонадных средств клинического излечения не наступает, сохраняются воспалительные явления: скудные выделения из гениталий, патологические продукты в моче. Наиболее часто посттрихомонадные воспалительные процессы наблюдаются у больных с осложненными и хроническими формами трихомониаза.

Профилактика

Может быть достигнута путем изменения сексуального поведения — снижения количества сексуальных отношений высокого риска, особенно во время беременности, и использование барьерных методов контрацепции.

Проведение скрининга трихомонадной инфекции путем микроскопии является относительно простым диагностическим методом.

Скрининг и лечение трихомонадной инфекции у беременных женщин и их половых партнеров помогает снизить заболеваемость матери и ребенка.

Выводы

1. Трихомониаз является одним из распространенных заболеваний мочевого тракта, в мире трихомониазом ежегодно забо-

левают 170 млн человек. Среди всех вульвовагинитов на долю трихомонадного приходится от 15 до 20%.

2. Трихомониаз — инфекция нижнего генитального тракта мужчин и женщин, вызываемая простейшими вида *Trichomonas vaginalis*, передается половым путем.

3. Клинически различают трихомониаз:

— *свежий*: а) острый; б) подострый; в) торпидный;

— *хронический* (торпидное течение с давностью заболевания свыше 2-х месяцев);

— *трихомонадоносительство* (при наличии трихомонад отсутствуют объективные и субъективные симптомы заболевания).

4. Для лабораторной диагностики трихомониаза применяются следующие методы: микроскопия нативного препарата; микроскопия окрашенного препарата; культуральные; иммунологические.

5. Одним из наиболее эффективных препаратов этиотропной терапии общего действия является метронидазол. При лечении необходимо соблюдать следующие принципы: лечить следует одновременно обоих половых партнеров; половая жизнь и употребление алкоголя в период лечения запрещаются; устраняются, по возможности, факторы, снижающие сопротивляемость организма (сопутствующие заболевания, гиповитаминоз); использовать трихомоноцидные препараты необходимо на фоне проведения общих и местных гигиенических процедур; лечению подлежат больные при всех формах заболевания.

6. Частота заболеваемости среди беременных колеблется от 1,7 до 49%. У большинства беременных трихомонадная инфекция может протекать бессимптомно. В послеродовом периоде у 6,9% женщин с трихомониазом развивается эндометрит.

7. Профилактика трихомонадной инфекции заключается в:

— снижении количества сексуальных отношений высокого риска, особенно во время беременности;

— использовании барьерных методов контрацепции;

— проведении скрининговой диагностики путем микроскопии мазка;

— рутинном обследовании и лечении беременных женщин и их половых партнеров.

Хламидийная инфекция

Урогенитальный хламидиоз остается распространенным заболеванием, передающимся половым путем. *Chlamydia trachomatis* была обнаружена у 51-57% пациентов с негонорейными уретрита-

ми (НГУ) в США, у 40-58% — в Англии, 56,3% — во Франции, 58,3% — в бывшем СССР. Ежегодная заболеваемость хламидиозом в мире составляет 89 млн человек. В Украине урогенитальный хламидиоз встречается в 2-3 раза чаще, чем гонорея, и составляет, по данным разных авторов, от 30 до 40% . Если при этом учесть, что по официальной статистике, например, в России регистрируется более 500 000 больных с хламидийной инфекцией, то следует признать, что эпидемиологическая обстановка по этим возбудителям группы ИППП крайне неблагоприятна.

Выявление такой высокой повсеместной заболеваемости *Chlamydia trachomatis*, с одной стороны, было с тревогой воспринято экспертами ВОЗ, которые еще в 1981 году пришли к заключению, что «наблюдается резкое увеличение числа инфекционных заболеваний, передающихся половым путем, во всех регионах земного шара». С другой стороны, это привело к более пристальному изучению роли этих инфекций в патологии органов малого таза и репродуктивной системы в целом. В настоящее время заболеваемость хламидиозом продолжает оставаться высокой. В частности, в акушерско-гинекологической практике *C. trachomatis* играет ведущую роль в патологии плода и новорожденного, а 4 серовара этого вида вызывают трахому, которой болеют несколько миллионов человек в Африке и Азии.

Проведенные за последние 20-30 лет исследования позволили оценить значительную роль ИППП, и в первую очередь *Chlamydia trachomatis*, как причину развития вторичного бесплодия, формирующегося в результате воспалительных процессов в органах репродуктивной системы. Спектр осложнений вышеперечисленных инфекций достаточно широк. Однако с позиции репродуктивного здоровья наиболее значимыми представляются эпидидимит, сальпингоофорит и пельвиоперитонит. У женщин хроническое течение хламидиоза может привести к развитию внематочной беременности, нарушению менструального цикла или послужить причиной перинатального инфицирования плода. Необходимо также отметить еще один аспект, связанный с поражением хламидиями половых придатков, — это снижение потенции и либидо, что в свою очередь также негативно отражается на репродуктивной функции человека.

Этиология

В системе классификации хламидии выделяют в самостоятельный порядок *Chlamydiales*, включающих одно семейство *Chlamydia-*

сеae, представленное родом *Chlamydia*, состоящим из: *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoneale*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia pecorum*.

Chlamydia trachomatis и *Chlamydia pneumoneale* — возбудители антропонозных инфекций, а виды *Chlamydia psittaci* и *Chlamydia pecorum* попадают в организм человека при контакте с птицами и животными. Вызываемые ими заболевания распространены среди сельских жителей и нередко носят профессиональный характер.

Chlamydia psittaci объединяет первичные патогены животных, возбудителей зоонозных хламидиозов, передающихся человеку. Элементарные тельца *C. psittaci* содержатся в фекалиях, моче, выделениях из мочеполовых органов, мясе и молоке больных животных. Поэтому возможно заражение людей, имеющих тесный контакт с животными, инфицированными хламидиями, а также при употреблении в пищу мяса и молока без достаточной термической обработки.

Chlamydia pneumoniae — новый вид хламидий, официально признанный в 1989 году. Ведущая форма заболевания — мелкоочаговая или интерстициальная пневмония, впервые обнаружена в Финляндии. Заболевание передается воздушно-капельным путем. Встречаются и другие поражения респираторного тракта человека (бронхиты, фарингиты, ОРЗ). Респираторный хламидиоз распространен во всем мире. Но особый интерес вызывают сообщения финских и американских исследователей о роли этого вида хламидий в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда. В атероматозных бляшках хламидий обнаруживаются в 70% случаях.

Chlamydia trachomatis, характеризующиеся преимущественным тропизмом к цилиндрическому эпителию слизистых, имеют 2 биовара, 15 сероваров.

Вид *C. trachomatis* имеет важнейшее значение для клинической медицины прежде всего из-за массовости поражений.

Для акушеров-гинекологов, венерологов и врачей других специальностей еще больший интерес представляют заболевания мочеполовой системы и других органов, вызванные *Chlamydia trachomatis* серотипов Д, Е, F, H, I, J, K.

Эти серовары вызывают у мужчин уретрит, простатит, эпидидимит, орхит, бесплодие, венерическую лимфогранулему, болезнь Рейтера, конъюнктивит, спорадическую трахому, проктит, фарингит; у женщин — цервицит, уретрит, цистит, бартолинит, эндометрит, сальпингит, бесплодие, перигепатит, венерическую лимфогранулему, болезнь Рейтера, конъюнктивит, спорадическую

трахому, фарингит, проктит; у новорожденных — конъюнктивит, вульвовагинит, ринит, назофарингит, отит, пневмонию, артрит, гастроэнтерит, проктит, спорадическую трахому, врожденные аномалии ЦНС и органов зрения.

Хламидии — неподвижные коккоподобные грамотрицательные облигатные внутриклеточные микроорганизмы. Они не могут самостоятельно синтезировать АТФ, и поэтому в клетке хозяина являются энергетическими паразитами, но, в отличие от вирусов, содержат ДНК и РНК и синтезируют свой собственный ДНК-протеин.

Метаболическая активность у них понижена, культивируются при 33-41 С в желточном мешке куриного эмбриона.

Хламидии не являются нормальными представителями микрофлоры человека, а их обнаружение всегда говорит об инфекционном процессе, т. к. основной особенностью хламидии является внутриклеточный паразитизм. С эволюционных позиций хламидии занимают промежуточное положение между риккетсиями и вирусами (вместе с риккетсиями отнесены к 9 группе I основной категории бактерий).

В цикле развития хламидии наблюдаются 3 стадии:

1) мелкие (0,2-0,4 мкм) *элементарные тела* (ЭТ или EBS), окруженные трехслойной стенкой, которые содержат в компактном состоянии генетический материал нуклеоида и рибосомы;

2) первичные тела или ретикулярные тельца (РТ или RBS), крупные по размерам (0,8-1,5 мкм), имеют фибриллы нуклеоида и рибосомальные элементы, покрыты тонкой стенкой, размножаются путем деления; дочерние клетки реорганизуются в элементарные тела, которые могут находиться внеклеточно и проникать в другие клетки;

3) промежуточная (транзиторная) стадия между РТ и ЭТ. Мелкие ЭТ обладают *инфекционными свойствами*, крупные РТ выполняют вегетативную функцию. Рост, размножение и созревание хламидии завершаются в течение 24-48 часов (рис. 13.3).

Рибосомы хламидии имеют сходство с рибосомами грамотрицательных бактерий, однако обеспечение их метаболизма осуществляется преимущественно за счет жизнедеятельности клеток хозяина. Поэтому их относят к патогенным облигатным паразитам.

По структуре хламидии сходны с грамотрицательными бактериями: содержат 2 клеточные мембраны (внутреннюю и наружную), липиды и пептидогликан, обладающий видо-, группо- и иммуноспецифичными антигенными свойствами. Антигенные свойства хламидии связаны с внутренней мембраной, которая представлена липополисахаридами (LPS). LPS имеют две антиген-

Глава 13



Рис. 13.3. Цикл размножения хламидий
(представлены стадии развития от попадания ЭТ в клетку
до выхода из клетки ЭТ следующего поколения)

ные детерминанты: одна — розоспецифическая, а другая дает перекрестные реакции с некоторыми грамотрицательными бактериями. Во внутреннюю мембрану врезаны многочисленные белки наружной мембраны ОМР. До 60% общего количества белка представлены основным белком наружной мембраны (МОМР). МОМР и ОМР — определяют видо- и типоспецифичность хламидий, хотя из наличия участков с высоким сходством среди видов возможны реакции внутри рода (рис. 13.4).

Для хламидий, возбудителей урогенитальной и сочетающейся с ней инфекционной патологией человека, характерна повышенная лабильность по отношению ко многим физическим и химическим факторам.

Эти микроорганизмы проявляют выраженную чувствительность к действию коротковолновых и длинноволновых УФ-лучей и высокой температуры.

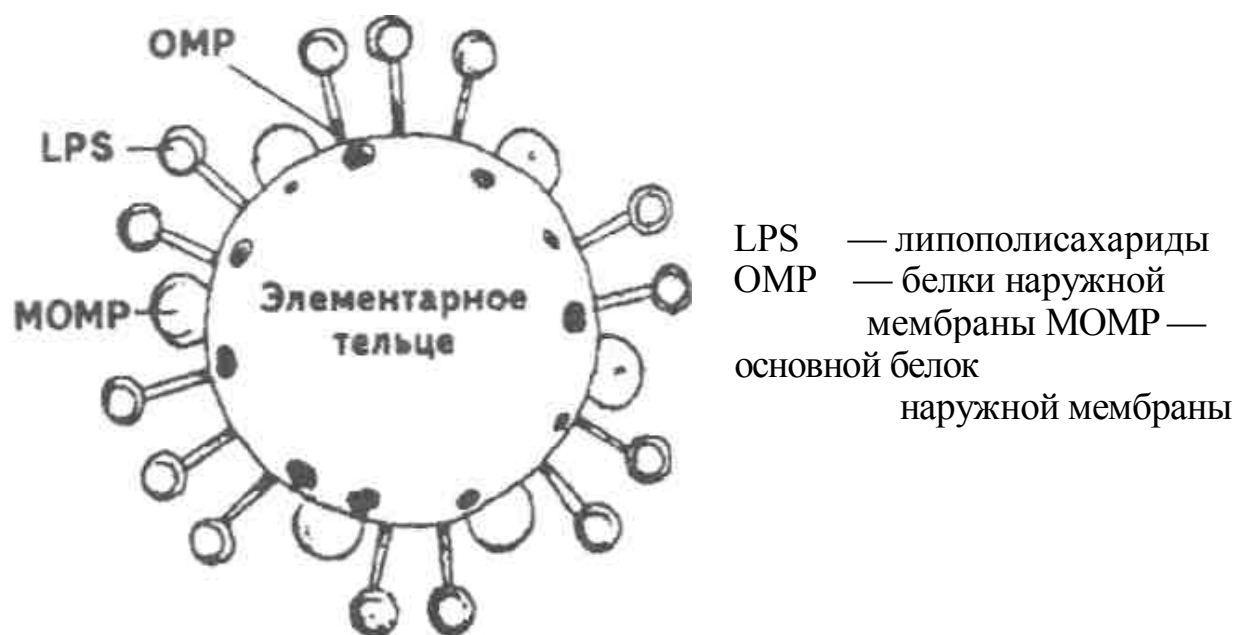


Рис. 13.4. Структура клеточной **стенки** хламидии

Особое внимание следует обратить на то, что широко используемый в практике 0,5% -ный раствор хлорамина не способен инактивировать хламидии даже при 10-минутной экспозиции. Только 2% -ная концентрация препарата обеспечивает дезинфекцию материала в течение 1 минуты. Установлено также, что при t 18-19 °С хламидии могут сохранять жизнеспособность в дехлорированной водопроводной воде до 5 суток, и их надежная дезактивация в водных резервуарах общественного пользования может быть достигнута только гиперхлорированием.

Хламидии проявляют чувствительность к 0,5% -ному раствору фенола, 2% -ному раствору лизола, 0,5% -ному раствору перманганата калия, 6% -ной перекиси водорода.

Возбудитель хламидиоза высокочувствителен к этиловому спирту (70°) и эфиру. Этиловый спирт в течение 2-х минут, а эфир в течение 3-х часов полностью инактивирует хламидии.

Патогенез

Входными воротами урогенитального хламидиоза служат мочеполовые органы человека. Необходимым условием возникновения инфекционного процесса является проникновение и размножение хламидии в клетках цилиндрического (столбчатого) эпителия.

Учитывая тропизм возбудителя, первичные очаги могут быть обнаружены на поверхности конъюнктивы, уретры, эндоцервикса, эндометрия и фаллопиевых труб. Риск заражения при половых контактах с больными урогенитальным хламидиозом превышает 60%.

Вступая во взаимодействие с чувствительными клетками, хламидий проявляют себя активными паразитами, используя различные факторы патогенности. После инвазии хламидий образуется комплемент, который приводит к стимуляции гранулоцитов. Эта воспалительная реакция сопровождается локальной гибелью клетки и разрушением ткани, что дополняется высвобождением фосфо-липазы A_2 и простагландинов. Это приводит к отеку и гиперемии слизистой оболочки, нарушению целостности эпителиального слоя с частичной десквамацией эпителия. Хламидийный антиген вызывает также индукцию цитокинов, особенно γ -интерферона. Это снижает клеточный иммунитет, а с другой стороны, дает возможность проникать и вызывать разрушение инфицированных клеток эндотелия посредством активизации гуморального и клеточного иммунного ответа против антигенпродуцирующих клеток. Предполагается, что накопление монокинов способствует образованию соединительной ткани, что может нарушать проходимость маточных труб при их хламидийном поражении.

При хламидийной инфекции не срабатывает такое важное звено неспецифической резистентности, как фагоцитоз. Взаимодействие хламидий с лимфоцитами и макрофагами не всегда завершается лизисом. Это способствует циркуляции возбудителя с кровотоком, а также его персистенции, нередко приводящей к многоочаговости с преобладанием подострых и хронических форм. И в этих случаях на внедрение хламидийного антигена макроорганизм начинает реагировать гуморальным иммунным ответом, который проявляется в синтезе местных и сывороточных общих и специфических иммуноглобулинов, а именно IgA, IgG, IgM. При первичном инфицировании в сыворотке крови сначала появляется специфический IgM. Прогрессирование заболевания, т. е. переход острой стадии в хроническую, характеризуется появлением IgA-антител, а затем IgG. В дальнейшем повышение титра специфических IgA и IgG свидетельствует об активизации хронического нелеченного или недолеченного хламидийного процесса. Однако в некоторых случаях специфический IgG может определяться в сыворотке крови при отсутствии хламидийного антигена. Поэтому о течении и исходе воспалительного процесса хламидийной этиологии нельзя

судить только по однократно полученным данным определения специфических антител.

На стадии ретикулярного тельца хламидии недоступны для антител, лимфоцитов и макрофагов, доступность этих факторов защиты обеспечивается лишь на стадии элементарных телец (внеклеточное расположение). Антитела нейтрализуют антилизосомальную активность паразита и предотвращают его адгезию к клеткам.

Велика роль местного иммунитета при наличии специфических секреторных IgA (slgA). При их достаточном уровне, в случае попадания невысокой инфицирующей дозы и слабовирулентного штамма хламидии на слизистую, инфекционный процесс может в секретах не развиваться; у женщин снижается выделение хламидии из цервикального канала.

Характерной особенностью хламидии является их слабая иммунотенность. Нет иммунитета к реинфекциям, поэтому повторная инфекция клинически протекает так же, как первая.

Клиника

По течению различают следующие стадии заболевания:

- острая стадия;
- хроническая стадия (длительно-текущая, персистирующая, рецидивирующая);
- реактивация;
- реинфекция.

Уретриты: дизурия. У сексуально активных женщин характерным является то, что при бактериологическом обследовании мочи патогенная микрофлора может не обнаруживаться. Необходимо прицельное обследование на хламидийные антигены.

Эндоцервициты выявляются при влагалищном исследовании, очень часто протекают бессимптомно. Иногда женщина жалуется на наличие желтоватых или зеленоватых необильных выделений, количество лейкоцитов в мазках при бактериоскопическом обследовании — 10 и более. Эндоцервикальная пробка при осмотре в зеркалах выглядит как слизисто-гнойное отделяемое, вокруг наружного зева отмечается фолликулярный гипертрофический эктропион.

Эндометрит: нарушение менструального цикла по типу гиперполименореи, наличие межменструальных гнойно-слизистых выделений, болей внизу живота, бесплодие.

Сальпингит: бесплодие, боли внизу живота.

Экстрагенитальные формы хламидиоза:

1. Дискомфорт анагенитальной области.
2. Синдром Фитц-Хью'-Куртиера: перигепатит хламидийной этиологии проявляется наличием большого количества спаек, ограничивающих подвижность печени при лапароскопии, лапаротомии.

Симптомы: боли в правом подреберье, бесплодие.

3. Офталмохламидиозы — это сочетание реактивного полихламидийного полиартрита, конъюнктивита и уретрита, что характеризует болезнь Рейтера.

4. Хламидийная пневмония: характеризуется тяжелым течением. У таких больных имеется повышенный риск инфаркта миокарда.

5. Венерическая лимфогранулема (болезнь Никола-Фавра): хламидийное поражение лимфатических сосудов, проявляется отеком, покраснением и болью в области паховых складок.

Хламидийная инфекция при беременности

Протекает часто латентно или с незначительной симптоматикой. Беременность может способствовать увеличению случаев инфекции в связи с физиологической иммуносупрессией.

По литературным данным, при беременности наблюдается тенденция к достоверному нарастанию инфекционно-токсических форм к III триместру, поэтому важным является обследование в этот гестационный период. Первичное проявление хламидий в период беременности может быть связано с первичным инфицированием или обострением латентной инфекции на фоне гормонально-иммунологических изменений. Провоцировать заболевание могут хирургические вмешательства (например, наложение шва на шейку матки) и проведение инвазивных методов исследований (амниоцентез).

Частота выявления хламидий у беременных колеблется от 10 до 40%.

Хроническая хламидийная инфекция может нарушать процессы имплантации и плацентации, способствует отслойке плаценты, замиранию беременности на различных сроках гестации.

Урогенитальный хламидиоз (УГХ) в 9-14% случаев становится причиной самоабортов, привычного невынашивания — в **13-17%**.

Хламидий могут поражать плаценту и оболочки, вызывать образование иммунных комплексов, что способствует развитию плацентарной недостаточности, задержке развития и гипотрофии плода.

Обострение хронического УГХ или инфицирование во II и III триместрах беременности проявляется развитием острого хорио-амнионита, вызывает преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды.

В послеродовом периоде у родильниц возможно развитие хламидийного эндометрита, который имеет стертый характер в течение первой недели после родов.

Хламидиоз приводит не только к прерыванию беременности, но и к инфицированию плода и новорожденного. Инфицирование детей хламидиозом наблюдается в 40-70% случаев во время прохождения через родовые пути матери. Все это приводит к повышению риска антенатальной гибели плода, возникновению пневмоний и конъюнктивитов, которые значительно увеличивают показатели перинатальной смертности. У 50% детей, рожденных от матерей, страдающих эндоцервицитом, имеются признаки хламидийной инфекции, чаще в виде конъюнктивита.

Частота выделения *Chlamydia trachomatis* из внутренних органов пренатально умерших детей составляет 17%.

Диагностика

Достоверно о наличии хламидийной инфекции можно говорить при обнаружении хламидийного антигена в соскобах цилиндрического эпителия уретры, цервикального канала, маточных труб, эндометрия.

В настоящее время не существует одновременно достоверного, технически простого и дешевого метода обнаружения хламидийной инфекции в цервиксе, уретре, трубах. Идентификацию можно осуществить с помощью клеточной культуры, иммунофлюоресцентной микроскопии, иммуноферментного метода, ДНК-гибридизации, цепной полимеразной реакции (PCR), а в будущем — путем применения Ligase цепной реакции (LCR). Приводимая характеристика тестов должна интерпретироваться так, что при отсутствии возбудителя и при использовании любого метода возможны ложно-положительные результаты. Если анамнез или клиника дают повод к сомнению в микробиологическом диагнозе, то рекомендуется провести контроль альтернативным методом. Для позитивного обнаружения антигена путем использования PCR и LCR необходимо минимальное количество хламидийных частиц. Даже при малом количестве (менее 10) ДНК-молекул тестовая система позволяет получить достоверные данные, в то время как при использовании иммуноферментного метода необходимо в 1000 раз большее коли-

чество антигенов. Широкому распространению метода ДНК-гибридизации препятствует значительная стоимость.

Большинство заболеваний возникает в результате восходящей инфекции, при которой возбудитель недоступен прямому определению в соскобе из цервикального канала. В этих случаях имеет смысл диагностика посредством определения специфических антител IgA, IgG, IgM.

Наличие хламидийных антител IgA, IgM может говорить об относительно недавности процессов; присутствие IgG — последовых антител, дает информацию о том, что инфекционный процесс был перенесен (иммунологический шрам) или имеет место хронизация процесса. Антитела не являются показателями хламидийного поражения органов малого таза, поскольку их выявление может свидетельствовать в пользу того, что инфекционный процесс затрагивает организм в целом, очаг же инфекции может быть не только в органах малого таза, но и в слизистой конъюнктивы легких, суставах и т. д. Однако в гинекологической практике не нужно пренебрегать данными специфических серологических исследований, так как совокупность клинических симптомов и данных диагностических тестов (по обнаружению антигена и антител) позволяет сделать рациональный выбор антибиотикотерапии при лечении хронических воспалительных заболеваний органов малого таза.

В таблице 13.2 приводится серологическая характеристика тестов определения хламидийной инфекции.

Идеальным диагностическим тестом считается тест, чувствительность которого более 90%, а специфичность — более 99%. Метод амплификации нуклеиновых кислот наиболее соответствует этим критериям, однако доступность исследования различна в странах Европы и отвечает уровню оказания медицинских услуг в государстве.

Таблица 13.2. Серология хламидийной инфекции

Стадия заболевания	Определяемые антитела
Острая	Ig G, A, M
Хроническая	IgA.G
Реактивация/реинфекция	Ig'A,G

Культура клеток продолжает называться «золотым стандартом»:

— уровень чувствительности: 40-85% , если забор генитальных выделений производился из цервикального канала и уретры;

— преимущества: высокая специфичность;

— недостатки: необходим специально обученный персонал; исследуется небольшое количество инвазивных материалов (цервикальных, уретральных).

Исследование прямых флюорисцирующих антител:

— чувствительность: 50-90%, зависит от числа элементарных телец в выделениях;

— преимущества: используется для инвазивных и неинвазивных образцов (например, моча);

— недостатки: неприменим для большого количества выделений; трудоемкий, длительный процесс.

Иммуноферментный анализ:

— чувствительность: 20-85%, зависит от четкости исследования;

— преимущества: тестируется большое количество образцов, экономичен, автоматизирован, не предполагает большой затраты времени;

— недостатки: высокоспецифичен только в том случае, если позитивные результаты подтверждены, используется только для неинвазивных образцов (цервикальных, уретральных).

ДНК гибридизация:

— чувствительность: 70-85%;

— преимущества: не требует длительных затрат времени, автоматизирован, тестирует большое количество образцов, возможна контоминантная диагностика гонококковой инфекции;

— недостатки: возможны только для инвазивных (цервикальных, уретральных) образцов.

Амплификация нуклеиновых кислот (ПЦР):

— чувствительность: 70-95%;

— преимущества: высокоспецифичность (97-99%); тестируется большое количество образцов, инвазивные (цервикально-уретральные) и неинвазивные (моча и вульвовагинальные), могут быть использованы для контоминантной диагностики гонококковой инфекции при необходимости;

— недостатки: дороговизна; необходима защита в целях профилактики контоминации в лабораториях; проблематично в использовании мочи.

Тестирование на урогенитальный хламидиоз проводится в I триместре беременности или на любом сроке при постановке на учет. Обследование на хламидиоз обязательно повторить в III триместре беременности, чтобы избежать инфицирования новорожденного в родах и послеродовом периоде.

Лечение беременных женщин

Если у беременной женщины поставлен диагноз хламидийной урогенитальной инфекции, требуется тщательный подход к выбору лечения. Лечение проводится после 12-й недели беременности (при наличии угрозы прерывания беременности) или накануне родов. Одновременно должен лечиться и половой партнер.

Рекомендованы режимы:

- эритромицин — 250 мг внутрь 4 р/день, 7 дней, или
- амоксициллин — 500 мг 2 р/день внутрь, 7 дней, или
- джозамицин — 750 мг внутрь 2 р/день, 7 дней.

Альтернативные режимы (эквивалентные):

- эритромицин — 250 мг внутрь 4 р/день, 14 дней, или
- эритромицин этилсукцинат — **800** мг внутрь 4 р/день, 7 дней, или
- эритромицин этилсукцинат — **400** мг внутрь 4 р/день, 14 дней, или
- ровамицин — 1,5 млн 2 р/день внутрь, 7 дней, или
- азитромицин — 1 г внутрь однократно.

При хламидийной инфекции, при гонорее, инфекции мочевыводящих путей, инфекции послеродового периода. Для восстановления флоры влагалища после антибиотикотерапии (как системной, так и местной) можно использовать препараты, содержащие лактобациллы — гинофлор («Medinova», Швейцария). Терапевтический эффект гинофлора заключается в восстановлении вагинальной флоры путем введения экзогенных лактобацилл и улучшении состояния вагинального эпителия путем введения экзогенного эстриола в минимальной дозе. Препарат используется по 1-2 таблетки в день на протяжении 6-12 дней. Гинофлор можно применять во время беременности и лактации.

Наличие хламидийной инфекции не является показанием к прерыванию беременности.

Родоразрешение беременных с хламидиозом проводится через естественные родовые пути. Хламидиоз не является показанием к операции кесарева сечения.

Профилактика у беременных

Своевременное выявление и лечение хламидийной инфекции до беременности.

Показания к обследованию на хламидийную инфекцию:

- симптомы цервицита;
- конъюнктивиты;
- воспалительные заболевания органов малого таза;
- реактивные артриты у сексуально активных людей;
- хроническая тазовая боль;
- трубное бесплодие;
- контактные кровотечения;
- юные сексуально активные женщины;
- пациентки с большим количеством половых партнеров, не использующие барьерные формы контрацепции;
- беременные с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом.

К профилактическим мероприятиям по предупреждению хламидийной инфекции относится выявление контактирующих лиц и безопасный секс с использованием барьерной контрацепции.

Хламидийная инфекция у плода и новорожденного

Заражение плода и новорожденных возбудителями хламидийной инфекции может происходить несколькими путями:

1. Инфицирование во время беременности (при преждевременном разрыве плодного пузыря).
2. Инфицирование во время родов.

Механизмы передачи хламидийной инфекции от матери к плоду и новорожденному представлены на рисунке 13.5.

Инфицирование во время беременности плода хламидийной инфекцией возможно только при нарушении целостности плодного пузыря (при преждевременном разрыве плодного пузыря). В литературе описаны единичные случаи инфицирования таким путем.

При наличии хламидийной уrogenитальной инфекции у беременной женщины в 70-90% случаев хламидии передаются новорожденным во время родового акта.

Половина инфицированных таким путем детей страдают вялотекущим конъюнктивитом (бленнореей), в 10% — пневмонией, и несколько меньше — отитом. У части детей, родившихся от **инфи-**

Глава 13



Рис. 13.5. Механизмы передачи хламидийной инфекции от матери к плоду и новорожденному

цированных матерей, эти микробы выделяют из ротоглотки, носоглотки, влагалища и прямой кишки.

По данным некоторых зарубежных авторов, хламидийная инфекция может повышать число преждевременных родов и перинатальной смертности. По данным отечественных исследователей, перинатальная смертность при хламидиозе составляет 15%, причем доля новорожденных, погибших в постнатальном периоде, составляет больше половины всех перинатальных потерь.

Клинические проявления хламидийной инфекции у новорожденных

Хламидийный конъюнктивит новорожденных (встречается в 20-50% случаев рождения детей от инфицированных матерей) появляется на первой, реже — второй неделе после рождения и проявляется склеиванием век после сна, обильным гнойным отделяемым из конъюнктивального мешка, покраснением и отеком конъюнктив. Даже при отсутствии эффективного лечения через 1-2 недели эти симптомы уменьшаются. Однако с 3-4-й недели на воспаленной конъюнктиве (в основном на конъюнктиве нижнего

века) появляются мелкие пузырьковые образования (фолликулярные включения). Заболевание приобретает хроническое течение продолжительностью 3-12 месяцев с возможной последовательной сменой периодов затухания и обострения воспалительного процесса, а также возможным развитием **хламидийной** пневмонии.

Хламидийная пневмония у новорожденных развивается на 1-4 месяце жизни, болезнь поражает 11-26% детей. Это заболевание характеризуется постепенным началом, а пик ее отмечается в возрасте 5-6 недель. Наиболее демонстративный симптом болезни — тахипноэ (учащенное дыхание), но иногда появляется также кашель.

Средний отит — воспаление среднего уха. У новорожденных проявляется болями в ухе на фоне наличия повышения температуры тела; усиление боли возникает во время сосания, что проявляется возникающим внезапно плачем ребенка **во** время кормления. Острые отиты у новорожденных часто протекают незаметно для окружающих, вплоть до появления гноетечения из уха (маленький ребенок «должен» плакать, все об этом знают и мало обращают внимания на поиск причины беспокойства малыша). При выраженном отите ребенок плохо спит, часто просыпается, беспокоен, кричит, вертит головой, отказывается от груди. Нередко явления среднего отита могут сочетаться с симптомами менингита.

Поражение желудочно-кишечного тракта хламидийной природы у новорожденных обусловлено попаданием микроорганизмов при заглатывании ими инфицированных околоплодных вод. После рождения у таких детей отмечается усиленное срыгивание пищи, рвота, вздутие живота, появляются опрелости. Стул, как правило, нормальный, в соответствии с возрастом. У каждого третьего такого ребенка может обнаруживаться увеличенная печень.

Диагностика хламидийной инфекции у новорожденных

Новорожденных и их матерей обследуют в **1-3** сутки **после** родов. Материалом для исследования у новорожденного являются эпителиальные клетки конъюнктивы. Ch1.trachomatis также могут быть выделены из носоглотки и влагалища инфицированных младенцев.

Определение специфических антител информативно у новорожденных с пневмонией, поскольку обнаружение у них IgM указывает на хламидийную этиологию. Отсутствие у новорожденного антихламидийных антител **не** означает, что **нет** хламидийной ин-

фекции. В случае отрицательного результата и при наличии клинической картины на 5-7 и 10-14 сутки проводится повторное исследование всеми доступными методами.

Лечение новорожденных

Хламидийный конъюнктивит лучше лечится системной терапией — эритромицином сукцинатом, в дозе 12 мг/кг четыре раза в день в течение 3-х недель. При тяжело протекающей пневмонии иногда требуется внутривенная терапия эритромицином — по 50 мг/кг в сутки в 2 приема. Глаза следует очищать, как при лечении гонококковой офтальмии, и прикладывать тетрациклиновую или эритромициновую глазную мазь 3 раза в день в течение 3 недель.

Профилактика

Для профилактики хламидийной инфекции у новорожденных необходимо выявлять *Chl.trachomatis* у матери до родов. Обязательному обследованию подлежат женщины с цервицитом и женщины из группы риска (молодые незамужние, женщины с ИППП в анамнезе или женщины, чьи половые партнеры страдали ИППП).

Выводы

1. Урогенитальный хламидиоз — распространенное заболевание, передающееся половым путем; встречается в 2-3 раза чаще, чем гонорея.
2. Возбудителем урогенитального хламидиоза является *Chlamydia trachomatis*.
3. Риск заражения при половых контактах с больными УГХ превышает 60%).
4. *Chlamydia trachomatis* не являются нормальными представителями микрофлоры человека, их обнаружение всегда говорит об инфекционном процессе.
5. Урогенитальный хламидиоз может быть причиной многих гинекологических заболеваний, таких как цервицит, эндометрит, бесплодие.
6. Хламидийная инфекция при беременности часто протекает латентно или незначительной симптоматикой.
7. При наличии хламидийной урогенитальной инфекции у беременной женщины в 70-90% случаев хламидии передаются новорожденным во время родового акта.

8. Основными клиническими проявлениями хламидийной инфекции у новорожденных являются конъюнктивиты, в 10% случаев — интерстициальные пневмонии и отиты.

9. Для профилактики хламидийной инфекции у новорожденных необходимо выявлять *Ch1.trachomatis* у матери до родов.

10. Тестирование на урогенитальный хламидиоз проводится в I триместре беременности или на любом сроке при постановке на учет. Обследование на хламидиоз обязательно повторить в III триместре беременности.

11. Лечение беременной проводится после 12-й недели беременности (при наличии угрозы прерывания беременности) или накануне родов.

12. Препаратами выбора для лечения хламидийной инфекции как у матери, так и у новорожденного, являются препараты группы макролидов (в частности, эритромицин).

13. Инфицирование женщины УГХ во время беременности или накануне ее не является показателем для прерывания беременности.

14. Родоразрешение беременных с хламидиозом проводится через естественные родовые пути.

13.2. ЭНДОГЕННЫЕ ИНФЕКЦИИ

(бактериальный вагиноз, генитальный кандидоз)

О.Л. Антонова, Д.А. Бессонов

Бактериальный вагиноз

Бактериальный вагиноз (БВ) — ранее известный как неспецифический вагинит или коринебактериальный вагинит, гарднерел-лезный или анаэробный вагинит — часто встречающееся состояние у женщин репродуктивного возраста, которое не является заболеванием, передающимся половым путем, но может быть связано с сексуальной активностью.

По данным различных авторов, БВ выявляют у 10-35% женщин.

Бактериальный вагиноз — это дисбактериоз вагинальной экосистемы, при котором лактобациллярная флора замещается анаэробными микробами.

Бактериальный вагиноз может приводить к воспалительным процессам органов малого таза, а также ассоциируется с увеличением частоты передачи ВИЧ-инфекции.

У беременных женщин бактериальный вагиноз может быть причиной хориоамнионита, преждевременного разрыва плодных оболочек, преждевременных родов, послеродового эндометрита.

Этиология

До настоящего времени в значительной мере изучен и обозначен спектр так называемых БВ-ассоциированных микроорганизмов. К ним относят: *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia* disiens, *Bacteroides urealyticus*, *Prevotella corporis*, *Bacteroides levii*, *Fusobacterium nucleatum*, представители рода *Mobilincus*, *Peptostreptococcus*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*.

При БВ состав бактериального микробиоценоза увеличивается на несколько порядков, достигая 10^{10} - 10^{11} КОЕ/мл (массивное количество), при этом количество лактобактерий резко снижается (менее 30% от общего числа). При этом доминируют условно-патогенные микроорганизмы, и в большей степени — облигатно-анаэробные виды.

Бактериальный вагиноз описан впервые в 1895 г. Doderlein и Krogg. Эти исследователи определили, что в развитии этого заболевания огромную роль играет анаэробная флора. В ранних исследованиях отмечалось, что грамположительные микроорганизмы доминируют среди нормальной вагинальной флоры. Позднее они стали известны как лактобациллы, которые исчезают и замещаются маленькими коккобациллами в случаях, когда женщина отмечает патологические изменения влагалищных выделений. В 1913 г. Куртис идентифицировал подвижные анаэробные бактерии, способствующие появлению таких выделений. К сожалению, работы этих исследователей не были восприняты. Состояния с патологическими влагалищными выделениями долгое время связывали с наличием трихомониаза, гонореи, неспецифического кольпита. Такая установка существовала до 1955 г., когда Gardner и Dukes установили, что причиной таких выделений можно считать сами бактерии влагалища. Это состояние стали описывать как вагинит, обусловленный *Haemophilus vaginalis*. Было обнаружено, что микроорганизм, названный *Haemophilus vaginalis*, не требует гемина или коэнзимов, необходимых для жизнедеятельности представителя рода *Haemophilus*. В 1963 г. микроорганизмы *Haemophilus vaginalis* были переименованы на *Corynebacterium vaginalis*. Дальнейшие изучения показали недостаток арабинозы в клеточной стенке микроорганизмов, классифицирующий род *Corynebacterium*. В

1980 г. Greenwood и Pickett выделили новый род *Gardnerella* и *G. vaginalis* как единственный типовой представитель этого рода.

Совсем недавно установлено, что обнаружение этого микроорганизма еще не характеризует состояние болезни. У пациенток с бактериальным вагинозом отмечается массивный рост анаэробной флоры, которая занимает доминирующее положение в экосистеме влагалища. Название синдрома изменилось на «анаэробный вагинит».

Чаще всего с БВ ассоциируют с *Gardnerella vaginalis* и *Mobiluncus*.

Gardnerella vaginalis (ранее назывались *Haemophilus vaginalis*, затем *Corynebacterium vaginalis*), как наиболее частый этиологический агент бактериального вагиноза у женщин, — это полиморфная грамотрицательная, неподвижная коккобациллярная бактерия. Является факультативным анаэробом, ферментируется до уксусной кислоты, как конечного продукта, и не продуцирует цитохро-моксидазу или каталазу. *G. vaginalis* не имеет капсулы, поэтому легко инактивируется при неблагоприятных воздействиях, обладает слабой иммуногенностью, не опсонизируется антителами, не поддается фагоцитозу, не может ассоциироваться с макрофагами; не вызывает острой воспалительной реакции. *G. vaginalis* является представителем нормальной микрофлоры, и макроорганизм с ней не борется как с чужеродным инфекционным агентом. Однако при усиленной пролиферации *G. vaginalis*, на фоне снижения числа лактобактерий, она приобретает патогенные свойства.

Mobiluncus, выявленные в 1984 г. и описанные Куртисом, определяются у половины пациенток с БВ. Представители рода *Mobiluncus* — неспорообразующие, подвижные, облигатно-анаэробные бактерии, грамотрицательны, хотя строение стенки клеток, как и у гарднерелл, напоминает таковую у грамположительных бактерий, оксидаз- и каталазегативны. *Mobiluncus mulieris* длиннее (3-7 нм), чем *Mobiluncus curtisii* (1,5 нм). *Mobiluncus curtisii* устойчивы *in vitro* к нитроимидазольным агентам, тогда как *Mobiluncus mulieris* чувствителен к ним, расщепляются аминопептидазами и декарбоксилазами и могут продуцировать триметиленамин при недостаточном содержании ферментов влагалища, обуславливающих симптомы этого состояния.

Mycoplasma hominis — присутствует у 24-75% женщин с БВ и у 13-22% без него.

Анаэробные бактерии — *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Prevotellabivial*, *Prevotella corporis*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas spp.*

Патогенез

Существующие теории описывают бактериальный вагиноз не как инфекционное состояние, а изменение симбиотических взаимоотношений бактериальной флоры, включающей усиленный рост анаэробов. Термин «вагиноз» обозначает, что *нет воспалительной реакции и количество лейкоцитов при этом во влагалище не увеличивается*.

В норме экосистема влагалища достаточно сложна и легко изменяема. Многие факторы, в том числе и гормональные изменения в течение нормального менструального цикла, могут приводить к нарушениям взаимоотношений экосистемы влагалищного сообщества.

Факторы риска развития БВ:

- большое количество половых партнеров;
- ВМС.

БВ характеризуется замещением нормальной доминирующей пероксидобразующей лактофлоры анаэробной. При этом снижается количество перекиси водорода, действующей токсично в отношении *Gardnerella*, *Mycoplasma* и анаэробов. Влагалищный редокс-потенциал увеличивается от 100 до 200 ммоль, благодаря чему обеспечивается отличная среда для выживания анаэробов. При этом наблюдается пролиферация представителей рода *Porphyromonas*, *Bacteroides*, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma* и *Mobiluncus*, которые продуцируют катаболические ферменты и более специфические аминопептидазы, расщепляющие протеин и декарб-боксилазные энзимы до аминов. Такой амин, как триметиламин, образующийся при декарбоксилировании, может первично отвечать за появление характерного «рыбьего» запаха, рН влагалища возрастает выше 4,5 за счет алкализации аминов.

Главный клинический симптом БВ — обильные, гомогенные, иногда пенистые выделения; объясняются продукцией фермента сиалидазы (вырабатываемым *G. Vaginalis*) или близкими к аналогичному ферменту некоторых патогенных бактерий. Пенистость обусловлена CO_2 , образующимся при ферментации гиппурата глюкозы в уксусную кислоту. Реакция экзотермична, поэтому у больных иногда отмечаются зуд и жжение влагалища.

Клиника

Основной симптом БВ — обильные выделения с неприятным запахом, увеличивающиеся после половых сношений или при менст-

руации. Около 50% женщин жалуются на зуд и жжение, а также неприятные ощущения при половом акте. Однако более половины женщин с бактериальным вагинозом не имеют субъективных жалоб, поэтому для выявления БВ должны применяться объективные методы диагностики.

Диагностика

Лучшими критериями для постановки диагноза бактериального вагиноза, по данным CDC (Американский центр контроля по заболеваемости), является наличие 3-х из 4-х критериев Амсела:

- Обильные гомогенные выделения;
- pH влагалища $> 4,4$;
- «рыбий» запах при добавлении 10% -ного раствора КОН к влагалищным выделениям;
- обнаружение «ключевых» клеток во влагалищных мазках.

Влагалищные выделения — наличие обильных, гомогенных, имеющих запах рыбы выделений, прилипающих к стенке влагалища.

При бактериальном вагинозе pH *влагалищной среды* смещается в сторону щелочной реакции ($\text{pH} > 4,5$).

Аминовый тест. При добавлении одной или двух капель 10%-ного раствора КОН к влагалищным выделениям возникает «рыбий» запах (аминовый запах).

Микроскопическое исследование направлено на выявление «ключевых» клеток как отличительного признака БВ. «Ключевые клетки» — это слущенные клетки вагинального эпителия, покрытые бактериями. Эта единственная характеристика может определять бактериальный вагиноз в 95% случаев.

Окрашивание мазков по Граму является объективным, проверенным методом с чувствительностью 62-100% и информативностью 76-100%. Этот метод позволяет дать оценку состояния микробиоценоза влагалища: количественно оценить общую микробную обсемененность вагинального биотопа, обозначить преимущество или отсутствие тех или иных бактериальных видов, установить наличие воспалительной реакции (количество лейкоцитов, фагоцитоз и его завершенность) и оценить состояние эпителиальных клеток, обозначить присутствие «ключевых» клеток.

В последнее время в российской и отечественной литературе указывается на использование для диагностики БВ таких методов как ПЦР, метод флюоресцирующих антител для определения вагинит-ассоциированных бактерий, газожидкостная хроматография для определения уровня янтарной кислоты, хроматография ами-

нов. Однако эти методы диагностики являются трудоемкими и дорогостоящими, поэтому не могут быть широко использованы в повседневной практике.

Бактериальный вагиноз в акушерстве

Бактериальные вагинозы наблюдаются у 20% беременных женщин. Предположение о том, что бактериальные вагинозы могут быть причиной осложнения беременности, главным образом основывалось на исследованиях по методу «случай-контроль», в которых более высокий уровень колонизации бактерий обнаруживается среди женщин с неблагоприятными исходами беременности по сравнению с теми, у которых беременность заканчивалась без осложнений.

Данные акушерского и эпидемиологического анамнеза, результаты микробиологического и патофизиологического исследования показали, что возникновение БВ обуславливает преждевременный разрыв околоплодных оболочек и преждевременные роды. Анаэробные бактерии выделяют фермент фосфолипазу, который, в свою очередь, способствует выделению арахидоновой кислоты и выработку простагландинов, это приводит к угрозе прерывания или развитию родовой деятельности на любом сроке беременности.

В эксперименте микроорганизмы, вызывающие БВ, вырабатывают различные ферменты, в том числе протеолитические (коллагеназу), которые способствуют проникновению бактерий в околоплодные оболочки и нарушению их целостности.

Одновременно происходит внутриутробное инфицирование плода при аспирации и заглатывании им инфицированных околоплодных вод. Проведенные в последние годы микробиологические и эпидемиологические исследования свидетельствуют о четкой связи между БВ и клиническими проявлениями интраамниальной инфекции с гистологически подтвержденным хориоамнионитом.

Частота послеродового эндометрита в 10 раз выше у пациенток с БВ по сравнению со здоровыми родильницами. В послеродовом периоде во влагалищной секрете преобладают анаэробы, к третьему дню после родов их число увеличивается в сотни раз в норме. У женщин с БВ количество анаэробов в несколько сотен раз выше, что и объясняет частоту возникновения у них послеродовых осложнений.

Лечение

Наиболее эффективными препаратами в лечении БВ признаны: метронидазол, клиндамицин, 2-ный% крем клиндамицина местно.

Стандартным этиотропным методом терапии БВ на 1-м этапе является использование препаратов, активных в отношении анаэробов (метронидазол, клиндамицин). Метронидазол относится к группе антибактериальных препаратов, которые содержат имида-зольное кольцо, применяется по 500 мг 2 раза в день в течение 7 дней, эффективность такой терапии составляет от 80 до 95%.

Есть данные, что пероральное применение 2 г метронидазола однократно также высокоэффективно, как и 5-7-дневные курсы (в 80-90% случаев). Однако столь большую дозу метронидазола можно применять лишь у ограниченного контингента женщин, неотягощенных сопутствующей патологией. Кроме того, метронидазол противопоказан при беременности. Достаточно высокая эффективность (90,8%) местного применения метронидазола в виде вагинальных свечей типа «Флагил» и другие.

Клиндамицина хлоргидрат имеет высокую антибактериальную активность и легко абсорбируется в кишечнике. Применяется по 300 мг 2 раза в день в течение 7 дней. Хотя более оправдано его интравагинальное применение в виде 2% -ного крема клиндамицина фосфата («Далацин») — аппликации 5,0 — 1 раз в сутки в течение 3-х дней. Механизм его действия связан с подавлением синтеза белка в микробной клетке за счет взаимодействия с 50% субединицами рибосом. Он оказывает бактериостатическое действие; в более высоких концентрациях в отношении некоторых микроорганизмов — бактерицидное. Препарат активен в отношении микроорганизмов, вызывающих бактериальный вагиноз: *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp., *Bacteroides* spp., *Mycoplasma hominis*, *peptostreptococcus* spp., и не активен в отношении *Trichomonas vaginalis* и *Candida albicans*.

При беременности в I триместре применение препарата возможно только при наличии несомненных показаний, во II и III триместрах гестации использование крема не ограничено. Эффективность такой терапии — 92-94%. При этом резко появляются побочные явления, такие как диарея, тошнота, рвота, головная боль, боль в животе, активизация грибковых инфекций. Влагалищный путь лечения БВ является лучшим из-за меньшей вероятности побочных реакций, а также возможности лечения беременных и женщин в период лактации.

Среди наиболее частых осложнений при использовании вышеобозначенных препаратов следует отметить кандидозный вагинит — у 6-16% . Для быстрого восстановления нормальной бактериальной микрофлоры влагалища и создания иммунитета успешно применяются эубиотики (ацилакт, бифиформ, бифидумбактерин, вагилак, гикофлор и др.) в виде интравагинальных тампонов или свечей.

С целью быстрого восстановления нормального уровня лактобактерий и предупреждения развития рецидивов у небеременных хорошо себя зарекомендовали иммунные препараты солкотрихо-вак и солкоуровак. Это вакцина из инаktivированных штаммов лактобактерий, что позволяет снизить частоту рецидивов с 33,3 до 5,9%.

Вместе с тем при всех перечисленных выше методах лечения выявляется большое количество рецидивов, возникающих в разные сроки после лечения. Повторные БВ возникают приблизительно в 30% случаев в течение 3-х месяцев, у 70-80% пациенток — в течение 9 месяцев после завершения лечения.

Для местного лечения с успехом используют тержинан — комбинированный препарат, который благодаря своему многокомпонентному составу, является высокоэффективным средством. В его состав входят следующие вещества: тернидазол (200 мг), неомицина сульфат (100 000 ЕД), преднизолон (3 мг). Тернидазол подавляет анаэробную инфекцию и *Gardnerella vaginalis*; неомицина сульфат — антибиотик широкого спектра действия, который эффективен в отношении ряда грамположительных (стафилококки, пневмококки и др.) и грамотрицательных (полиморфные бактерии, протей, синегнойная палочка) микроорганизмов; нистатин — противогрибковый препарат. Кортикостероидный компонент — преднизолон — является противоаллергическим средством, который оказывает местное противовоспалительное, иммуносупрессивное, антиэкссудативное действие, уменьшает зуд и снижает проницаемость капилляров. Противовоспалительные свойства тер-жинана усиливаются еще и за счет таких природных антисептиков, как масла гвоздики и герани, которые также входят в состав препарата. Эксципиент таблеток позволяет обеспечить целостность слизистой оболочки влагалища и физиологический уровень pH. Препарат может быть использован при беременности, накануне родов и в послеродовом периоде.

Для лечения *бактериального вагиноза* применяются также вагинальные таблетки флуомизин (деквалия хлорид) фирмы «Medinova» (Швейцария), которые обладают бактерицидным действием против грамположительных, грамотрицательных бактерий,

грибов и простейших (*Trichomonas vaginalis*) и противовоспалительным эффектом. Содержание лактозы в таблетке флуомизина способствует размножению лактофлоры. Рекомендуется принимать по одной таблетке в день на протяжении 6 дней. Клинический эффект наступает через 24-72 часа. Нет сведений о резистентности микроорганизмов к деквалинию хлорида. Преимуществом данного препарата является возможность его применения при беременности и лактации.

Для восстановления флоры влагалища после антибиотикотерапии (как системной, так и местной) можно использовать препараты, содержащие лактобациллы — гинофлор («Medinova», Швейцария). Терапевтический эффект гинофлора заключается в восстановлении вагинальной флоры путем введения экзогенных лактобацилл и улучшение состояния вагинального эпителия путем введения экзогенного эстриола в минимальной дозе. Препарат принимают по 1-2 таблетки в день на протяжении 6-12 дней. Гинофлор можно использовать во время беременности и лактации.

Выводы

1. Бактериальный вагиноз выявляют у 10-35% сексуально активных женщин.
2. Бактериальный вагиноз — это дисбактериоз вагинальной экосистемы, при котором лактобациллярная флора замещается анаэробными микробами.
3. Бактериальный вагиноз может приводить к воспалительным процессам органов малого таза, а также ассоциируется с увеличением частоты передачи ВИЧ-инфекции.
4. У беременных женщин бактериальный вагиноз может быть причиной хориоамнионита, преждевременного разрыва плодных оболочек, преждевременных родов, послеродового эндометрита.
5. Бактериальный вагиноз — дисбиотическое состояние, которое не является заболеванием, передающимся половым путем, но может быть причиной различных осложнений у женщин репродуктивного возраста.
6. При БВ снижается количество лактобактерий (менее 30% от общего числа), доминируют условно-патогенные микроорганизмы и в большей степени — облигатно-анаэробные виды в концентрации 10^{10} - 10^{11} КОЕ/мл.
7. При БВ нет воспалительной реакции и количество лейкоцитов не увеличивается, но характерны обильные гомогенные выде-

ления, наличие «ключевых клеток», появление «рыбьего» запаха влагалищной среды после добавления 10%-ного раствора КОН и смещение pH влагалищного содержимого в щелочную сторону.

8. Наиболее эффективными препаратами в лечении БВ признаны метронидазол, клиндамицин, 2%-ный крем клиндамицина (местно).

Генитальный кандидоз

Генитальный кандидоз — грибковое заболевание слизистых оболочек и кожи мочеполовых органов, вызываемое дрожжеподобными грибами рода *Candida*. Генитальные кандидозы широко распространены, протекают хронически и склонны к рецидивам. Приблизительно 75% женщин переносят в течение своей жизни по крайней мере один эпизод вульвовагинального кандидоза и у 40-50% из них развивается по крайней мере один рецидив.

Генитальный кандидоз наиболее часто регистрируется в странах с жарким климатом и низкими санитарно-гигиеническими условиями.

Частота вульвовагинального кандидоза среди беременных составляет 118-120 случаев на **100 000** беременных женщин. Особое значение эта проблема приобретает в период гестации из-за возможного риска поражения плода. Беременные и родильницы с вагинальным кандидозом могут быть источником как внутриутробного, так и постнатального инфицирования новорожденных. За последние 20 лет частота кандидоза среди доношенных новорожденных возросла с **1,9** до **15,6%**.

Этиология

85-90% высеваемой грибковой флоры при генитальном кандидозе принадлежит *Candida albicans*. Среди других представителей рода *Candida* встречаются *Candida glabrata* и *C. tropicalis*, причем симптомы кандидоза они дают редко и проявляются, в основном, после антибактериального лечения. Кандидоз, вызванный *C. kru-sei*, *tropicalis* и *glabrata*, в основном является внутрибольничной, нозокомиальной инфекцией.

Грибы рода *Candida* относятся к условно-патогенным микроорганизмам. Кроме сапорфитирования в окружающей среде на субстратах живой и неживой природы, они довольно часто выделяются

с поверхности кожных покровов и слизистых оболочек человека. Это одноклеточные микроорганизмы, которые склоны к деморфизму. Молодые клетки имеют круглую или яйцевидную форму; зрелые — удлиненную или округлую. Истинного мицелия грибы не имеют, а образуют псевдомицелий. Нити его отличаются от истинного мицелия тем, что не имеют общей оболочки и перегородок, а состоят из тонких клеток. В местах прикрепления псевдомицелия дрожжеподобные грибы обладают способностью отпочковывать бластоспоры, которые располагаются группами. Бластоспоры способны к размножению и распространению, но как фенотипичная форма ассоциированы с асимптомной колонизацией влагалища. Зрелая форма, напротив, продуцирует нити мицелия и определяется у женщин с симптомами кандидоза.

Подтверждено, что в ходе инвазии бластоспоры дрожжеподобных грибов кандиды трансформируются в псевдомицелий.

Дрожжеподобные грибы являются аэробами. Оптимальная температура роста — 25-28 °С; патогенные для человека виды хорошо растут при 37 °С, оптимум pH — 5,8-6,5, но грибы способны расти при кислых значениях среды (pH — 2,5-3,0). Грибы рода кандида имеют тропизм к тканям, богатым гликогеном. Установлено, что *Candida albicans* стимулирует выработку в организме человека различных антител — комплементсвязывающих и флюоресцирующих агглютинов.

Патогенез

Патогенез урогенитального кандидоза довольно сложен и недостаточно изучен. Важная роль в патогенезе этого заболевания отводится состоянию макроорганизма, его восприимчивости к дрожжеподобным грибам и возможности защитно-адаптационных механизмов макроорганизма.

Факторы, способствующие увеличению вагинальной колонизации *Candida*:

Экзогенные:

- механическая и химическая травма (в т. ч. частые половые сношения, ношение синтетического нижнего белья);
- повышенная влажность и температура окружающей среды;
- антибактериальная терапия;
- терапия кортикостероидами;
- терапия цитостатиками;
- прием оральных контрацептивов;

- прием антидиабетических препаратов;
- патогенность и вирулентность дрожжеподобного гриба.

Эндогенные:

- беременность;
- приобретенная или врожденная иммунная недостаточность;
- нарушение обмена веществ (углеводного, белкового, жирового);
- гиповитаминозы;
- заболевания ЖКТ;
- общие тяжелые заболевания, ослабляющие защитные свойства организма.

В развитии кандидоза различают следующие этапы: прикрепление (адгезию) грибов к поверхности слизистой оболочки с ее колонизацией; внедрение (инвазию) в эпителий; преодоление эпителиального барьера слизистой оболочки; попадание в соединительную ткань собственной пластинки; преодоление тканевых и клеточных защитных механизмов; проникновение в сосуды; гематогенная диссеминация с поражением различных органов и систем.

Фактор, способствующий колонизации *Candida*, — адгезивная способность эпителиальных клеток влагалища. *Candida albicans* в гораздо большей степени, чем все другие виды, обладает этой способностью.

Зрелые формы *Candida* обладают выраженной вирулентностью, которая определяется наличием различных протеиназ и других экскретируемых ферментов (фосфолипазы, гиалуронидаза, гемолитический фактор некоторых видов *C. albicans* и другие ферменты, патогенетическое значение которых пока точно не установлено). Действие этих литических ферментов направлено прежде всего на усиление адгезивной и пенетрационной способности грибов к различным тканям и субстратам организма, на достаточно активное сопротивление факторам защитной реакции организма на грибковую инфекцию. Есть сведения об участии протеиназ и фосфолипаз в модуляции иммунного ответа. Повреждение слизистой приводит к покраснению, десквамации или эксфолиации эпителиальных клеток влагалища.

При вагинальном кандидозе инфекционный процесс чаще всего локализуется в поверхностных слоях эпителия влагалища. На этом уровне инфекция может персистировать длительное время ввиду возникновения динамического равновесия между грибами, которые не могут проникнуть в более глубокие слои слизистой оболочки, и макроорганизмом, сдерживающим такую возможность,

но не способным полностью элиминировать возбудитель. Нарушение этого равновесия приводит либо к обострению заболевания, либо к выздоровлению или ремиссии. Механизм перехода непатогенных форм в патогенные можно изобразить схематично (рис. 13.6).

Клиника

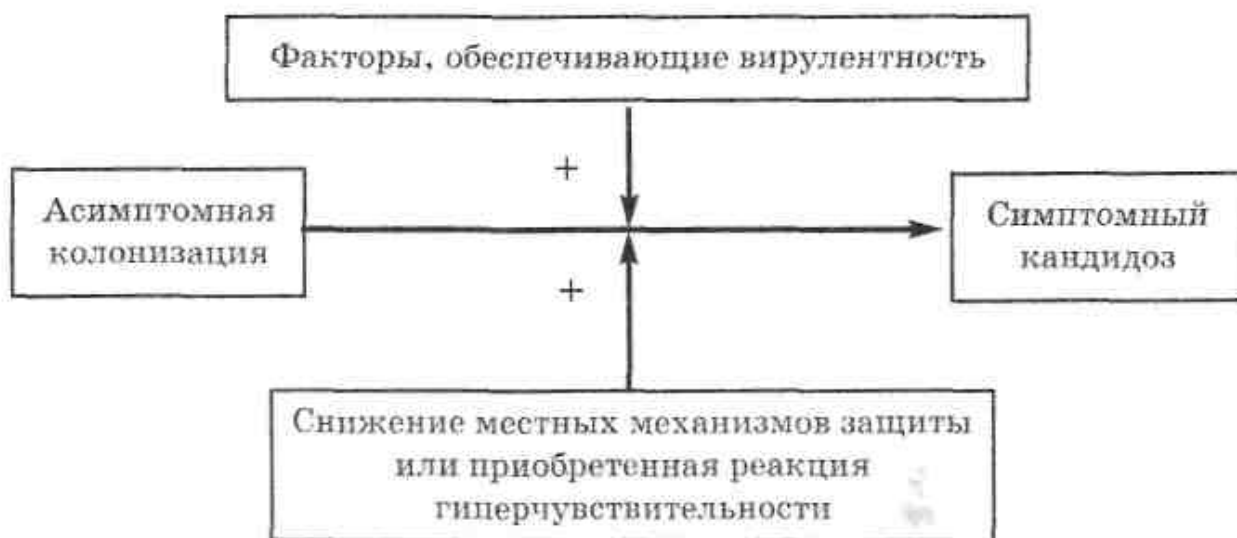
У женщин наиболее часто урогенитальный кандидоз локализуется в области наружных половых органов и влагалища.

Кандидозный вульвит — поражение дрожжеподобными грибами больших и малых половых губ, клитора, преддверия влагалища. У некоторых больных кандидозный вульвит распространяется на кожу пахово-бедренных складок и перианальной области.

Кандидозный вагинит — микотическое поражение не только слизистых влагалища, но и влагалищной части шейки матки.

Кандидозный вагинит и вульвит без поражения мочевыводящих путей характеризуется следующими симптомами:

- увеличение количества отделяемого из влагалища;
- белые, «творожистые» выделения;
- зуд, жжение или раздражение в области наружных половых органов;
- усиление зуда в тепле (после сна или ванны);



Редко *Candida* выделяются у пременопаузальных женщин, женщин в менопаузе

Рис. 13.6. Патогенез кандидоза

— усиление зуда и болезненных ощущений после полового сношения.

В настоящее время не существует общепринятой клинической классификации урогенитального кандидоза. По степени тяжести выделяют следующие клинические формы кандидозного вагинита:

- колонизация влагалища (кандидоносительство);
- латентный вагинальный кандидоз;
- кандидозный вульвовагинит (легкая, средняя и тяжелая степень);
- персистирующий вагинальный кандидоз;
- рецидивирующий вагинальный кандидоз;
- хронический рецидивирующий кандидоз.

Под кандидоносительством понимают полное отсутствие клинических проявлений при постоянном обнаружении в нативном препарате почкующихся клеток дрожжеподобного гриба и псевдомицелия в биологических средах.

Латентный вагинальный кандидоз — наличие одного эпизода клинического проявления кандидозного вагинита при отсутствии жалоб и клинических проявлений, при постоянном обнаружении в нативном препарате почкующихся клеток дрожжеподобного гриба и псевдомицелия в биологических средах.

Кандидозный вульвовагинит.

Легкая степень:

- жалобы на зуд и жжение, чаще в предменструальный период;
- отсутствие клиники вагинита;
- в нативном препарате определяются бластоспоры;
- в биологических средах определяется культура.

Средняя степень:

- жалобы на зуд и жжение, чаще в предменструальный период;
- наличие клиники вагинита;
- в нативном препарате определяются бластоспоры и/или псевдомицелии, неспецифическая флора, увеличение числа лейкоцитов;
- в биологических средах определяется культура.

Тяжелая степень:

- жалобы на зуд, чаще в предменструальный период;
- наличие клиники вагинита;
- в нативном препарате определяются псевдомицелии, увеличенное количество лейкоцитов;
- в биологических средах определяется культура.

Персистирующий вагинальный кандидоз — несмотря на проводимое антимикотическое лечение персистирует вагинальный кандидоз.

Рецидивирующий вагинальный кандидоз — наступление рецидива спустя 4-12 недель после лечения.

Хронический рецидивирующий вагинальный кандидоз — после антимикотического лечения рецидив повторяется 4 раза в год.

Урогенитальный кандидоз при беременности

Высокая частота возникновения кандидоза в период гестации обусловлена рядом факторов: изменениями гормонального баланса; накоплением гликогена в эпителиальных клетках влагалища; иммуносупрессивным действием высокого уровня прогестерона и присутствием в сыворотке крови фактора иммуносупрессии, связанного с глобулинами. Уровень клинических атак повышается в III триместре беременности. Выделение *Candida* увеличивается в последней трети беременности, составляя, по данным различных авторов, 29,3-46-86%. Возрастающие половых гормонов при беременности обеспечивает высокое содержание гликогена в эпителиальных клетках влагалища, что в свою очередь ведет к накоплению CO₂ для роста и созревания *Candida*.

У беременных женщин кандидозный процесс чаще локализуется в области наружных половых органов и влагалища и характеризуется появлением белых с молочными бляшками вагинальных выделений с зудом и жжением в области наружных половых органов.

Врожденный и неонатальный кандидоз

Частота патологических состояний, обусловленных грибами рода *Candida*, неуклонно возрастает, начиная с конца 70-х годов XX в., и в настоящее время достигает 15-30% в общей этиологической структуре болезней новорожденных и детей первых месяцев жизни. Причем в **40-60%** случаев кандидоз остается нераспознанным или поздно диагностированным заболеванием, что значительно усугубляет его прогноз. В ряде случаев отсутствие своевременной диагностики кандидоза становится причиной летального исхода.

К факторам риска развития кандидоза у новорожденных детей относятся:

1. Кандидоз органов мочеполовой системы матери, особенно в последнем триместре беременности.

2. Сахарный диабет во время беременности.
3. Недоношенность.
4. Наличие критических ситуаций (реанимация, ИВЛ более 5 дней, катетеризация центральных сосудов более 5-7 дней, парентеральное питание более 7 дней, полостные оперативные вмешательства и др.).
5. Повторные (свыше 3-х) курсы антибактериальной терапии, особенно сочетанной, и интенсивная иммуносупрессивная терапия.
6. Нейтропении и другие нарушения иммунитета (первичные и вторичные).
7. Повышенная пролиферация грибов в кишечнике, т. е. кандидоносительство.

Первые два фактора играют большую роль в возникновении кандидоза, развивающегося в первые 2-3 недели жизни, особенно у доношенных новорожденных. Четвертая и пятая группа факторов риска имеет особое значение у недоношенных новорожденных; два последних фактора могут способствовать развитию инфекции во всех случаях.

При развитии кандидоза у новорожденных выделяются два его варианта: *врожденный и постнатальный*.

Под **врожденным** кандидозом следует понимать кандидоз, развившийся вследствие анте- или интранатального воздействия. Возможны следующие механизмы проникновения грибов к плоду:

— через околоплодные воды, вследствие преждевременного разрыва плодных оболочек;

— через околоплодные воды, вследствие субклинического и са-мозаживляющего повреждения плодных оболочек;

— пенетрация гриба рода *Candida* через неповрежденные плодные оболочки.

При антенатальном воздействии клиническая картина патологических состояний проявляется либо сразу после рождения, либо в первые 3 дня после рождения. При попадании грибов рода *Candida* в амниотические воды происходит инфицирование кожи, пуповины, бронхов и желудочно-кишечного тракта плода (см. фото на цветной вклейке).

Следует отметить, что кандидозная инфекция, приобретенная внутриутробно, с клиническими проявлениями у новорожденного — явление редкое.

При интранатальном воздействии клиническая картина проявляется на 4-7-й день жизни при условии, что ребенку не проводится ИВЛ или другие манипуляции, способствующие быстрому и массивному постнатальному инфицированию.

Постнатальное инфицирование кандидоза реализуется после 8-10-го дня жизни при отсутствии провоцирующих факторов, или раньше — при массивном экзогенном инфицировании (нозокоми-альный кандидоз). В возрасте более 2-3-х недель кандидоз может развиваться как в результате активации эндогенной флоры при воздействии провоцирующих факторов у кандидоносителей, так и при массивном экзогенном осеменении.

Диагностика

При диагностике кандидозного вульвовагинита необходимо учитывать, что грибы рода *Candida* являются представителем нормальной микрофлоры влагалища и могут не проявлять своих патогенных свойств. Поэтому выявление *Candida* при бактериоскопическом обследовании влагалища не говорит о наличии заболевания. Целесообразно учитывать наличие в нативном препарате вегетирующих форм дрожжеподобных грибов и обильный рост культуры ($>10^3$ КОЕ/мл).

Лабораторная диагностика кандидоза включает микроскопическое исследование нативного материала, посев материала из патологического очага на грибы. Некоторые авторы указывают на широкое использование в повседневной практике серологических, газохроматографических методов и определение генома ДНК методом ПЦР. Однако последние методы могут быть использованы в качестве скрининга, поскольку позволяют дифференцировать вегетирующие формы дрожжеподобных грибов и количество колоний культуры.

Материалом для исследования у женщины являются выделения из заднего свода влагалища или из пораженного участка слизистой наружных половых органов.

Материалом для исследования у новорожденного являются поврежденная кожа, слизистые оболочки и кал.

Лечение генитального кандидоза

Лечение больных с грибковыми заболеваниями (в частности, генитального кандидоза) должно быть комплексным и основано на принципах курсовой терапии. В него необходимо включить:

1. Воздействие на этиологический фактор с помощью антимикотических средств.
2. Устранение или ослабление действия патогенных факторов.
3. Уменьшение выраженности аллергии и аутоаллергии.

4. Повышение специфической и неспецифической иммунологической реактивности организма. *Показания к проведению лечения:*

- клинические признаки генитального кандидоза;
- выявление *Candida spp.* в исследуемом материале при микроскопии (псевдомицелий или почкующиеся клетки) или посев материала из пораженных участков слизистых оболочек.

Лечение острого кандидозного вульвовагинита может быть проведено с помощью препаратов местного действия (клотримазол, изоконазол, миконазол, эконазол, натамицин, леворин) в течение 7-14 дней, а также применяют пероральные азолы (флуконазол — 150 мг однократно; итраконазол — по 200 мг два раза в сутки один день или 200 мг в сутки в течение трех дней; кетоконазол — по 200 мг два раза в сутки в течение 5-10 дней).

При эффективном лечении исчезновение клинических признаков кандидозного вульвовагинита происходит в течение 48-72 часов после начала лечения, эрадикация возбудителя — через 4-7 дней.

Устойчивость *C. albicans*, основного возбудителя острого кандидозного вульвовагинита, к азольным антимикотикам встречается редко. Если вульвовагинит обусловлен *C. glabrata*, *C. krusei* и другими видами, малочувствительными к азольным антимикотикам, показано применение полиеновых препаратов местного действия в течение 14 дней.

Наиболее частым возбудителем хронического рецидивирующего кандидозного вульвовагинита также является чувствительный к азолам *C. albicans*. При обострении хронического рецидивирующего кандидозного вульвовагинита, после устранения или снижения выраженности факторов риска, показано применение азольных антимикотиков для перорального приема или препаратов местного действия в течение 7-14 суток.

После достижения ремиссии возможно проведение противорецидивной поддерживающей терапии в течение 6 месяцев. В качестве поддерживающего лечения могут применяться флуконазол (150 мг перорально еженедельно), кетоконазол (100 мг ежедневно), итраконазол (100 мг через день) или ежедневное использование азольных препаратов местного действия.

Продолжительность лечения. Критерии завершения лечения: исчезновение клинических признаков. Продолжительность лечения острого кандидозного вульвовагинита — от 1 до 14 суток, в зависимости от применяемого антимикотика; при хроническом рецидивирующем варианте инфекции обычно требуется длительная поддерживающая терапия.

Лечение вагинального кандидоза при беременности

Лечение вагинального кандидоза во время беременности сопряжено с известными сложностями, связанными с решением вопроса о соотношении пользы того или иного медикаментозного препарата и риска воздействия на плод. Вместе с тем следует отметить, что вагинальный кандидоз часто сопровождается кишечным кандидозом. Поэтому лечение следует начинать с санации ротоглотки и желудочно-кишечного тракта, который может являться основным эндогенным резервуаром дрожжеподобных грибов.

Препаратом, получившим широкое распространение в течение нескольких десятилетий, был полиеновый антибиотик нистатин, который относится по своей химической структуре к тетраенам. Нистатин препятствует массивному размножению кандид на слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, однако крайне важно знать, что биодоступность этого препарата не превышает 3-5%, т. е. нистатин не всасывается при приеме внутрь и, следовательно, не способен воздействовать на клетки грибов, находящиеся вне просвета кишечника. Одним из оптимальных вариантов является применение нистатина в виде вагинальных свечей по 100 000 ЕД на ночь в течение двух недель в сочетании с пероральным приемом до 2 млн ЕД в сутки.

При острой форме или первичном эпизоде вагинального кандидоза во время беременности, которая способствует рецидивирующему течению заболевания, для достижения пролонгированной ремиссии целесообразно комбинированное применение антимикотических препаратов. К таким препаратам относится полижинакс.

Полижинакс представляет собой препарат, представленный в форме гинекологической капсулы, которая содержит:

— два бактерицидных антибиотика: неомицин и полимиксин В. Неомицин является антибиотиком широкого спектра действия. Он активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных кокков, грамположительных бацилл, таких как коринебактерии, *Staphylococcus aureus*, *M. tuberculosis*, *Enterococcus faecium* и грамотрицательных бацилл, таких как *E. coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*. Полимиксин представляет собой антибиотик полипептидной природы, который является активным в основном в отношении грамотрицательных бактерий, таких как *Pseudomonas*, за исключением *Proteus* и *Neisseria*. Кроме того, этот препарат яв-

ляется активным *in vitro* в отношении микоплазм (*Ureaplasma urealyticum*);

— нистатин — противогрибковый препарат, имеющий фунгицидное и фунгистатичное действие, и является активным в отношении к дрожжеподобным грибам *Candida*, *Histoplasma*, *Coccidioides*, *Cryptococcus*;

— диметикон (диметилполисилоксан) — является поверхностным активным веществом. Он выстилает поверхность слизистой оболочки влагалища в виде пленки и способствует проникновению антибактериальных препаратов в каждую ее складку.

В последние годы широкое распространение получил пимафуцин. Активной субстанцией препарата является натамицин, относящийся к полиеновым антибиотикам группы макролидов. Пимафуцин оказывает фунгицидное действие, так как нарушает целостность и функцию дрожжевых грибов, взаимодействуя со стеролами их клеточных мембран. Важно отметить, что в процессе лечения резистентность к препарату не развивается.

Преимуществом пимафуцина является разнообразие форм выпуска, поскольку клинический эффект противомикробного препарата местного действия находится в тесной зависимости от его лекарственной формы. Кроме того, это позволяет проводить комплексное лечение супружеских пар. Так, супруг может использовать пимафуцин в виде крема (30 г в тубике) или в виде комбинированного препарата «Пимафукорт», состоящего из натамицина, сульфата неомицина и гидрокортизона и выпускаемого в виде крема (15 г в тубах) и мази (15 г в тубах).

Натамицин, входящий в состав пимафуцина, не всасывается в системный кровоток при любом способе применения. Кроме того, пимафуцин не токсичен и не оказывает тератогенного воздействия на плод, может применяться как на протяжении всего периода беременности, так и в период лактации. При комплексном применении пимафуцина в виде кишечнорастворимых таблеток (по 100 мг) и вагинальных свечей (по 100 мг) и при одновременном использовании препарата мужем частота рецидивов заболевания снижается.

Обычная схема приема: по 1 вагинальной свече 1 раз в сутки в течение 6-9 дней с одновременным назначением кишечнорастворимых таблеток (по 1 таблетке 2-4 раза в сутки в течение 10-20 дней). Длительность приема таблеток должна превышать длительность курса лечения свечами на 7-10 дней. Следует отметить, что лечение преследует две цели: удаление очагов инфекции и восстановление нормальной микрофлоры. С этой целью после

проведения основной терапии и, в случае отсутствия грибов при контрольном исследовании мазков по Граму, назначают свечи с ацилактом, ациполом или лактобактерином в течение 10-14 дней.

Тержинан — препарат первого выбора для лечения бактериальных, грибковых и паразитарных вагинитов и кольпитов. В его состав входят: тернидазол (200 мг), неомицина сульфат (100 000 ЕД), нистатин (100 000 ЕД), преднизолон (3 мг). Тернидазол обладает подавляющим действием на анаэробную инфекцию и *Gardnerella vaginalis*, неомицина сульфат — на полиморфные бактерии (кишечная палочка, протей, синегнойная палочка), нистатин — на грибы, преднизолон оказывает противоаллергическое действие. Интравагинальный способ введения тержинана хорош тем, что многослойный плоский эпителий влагалища обладает минимальной всасывающей способностью, что исключает повреждающее действие лекарственного вещества на плод. Данное положение подтверждается исследованиями Американского центра генетических исследований, в которых установлено, что при применении per os 1 г метронидазола через 2 часа в крови пациенток обнаруживается 100% вводимой дозы. При вагинальном применении — только 2% . Тержинан особенно эффективен у беременных с отягощенным аллергическим анамнезом, т. к. вульвовагинит, имея аллергическую природу, хорошо поддается действию предни-золона.

Для местного лечения кандидоза можно использовать вагинальные таблетки флуомизин, а для восстановления флоры влагалища после антибиотикотерапии можно использовать препараты, содержащие лактобациллы (Гинофлор). Гинофлор можно использовать во время беременности и лактации.

Препарат назначают следующим образом: по одной вагинальной таблетке перед сном. Продолжительность непрерывного лечения — 10 дней. В случаях сопутствующего подтвержденного микоза продолжительность лечения увеличивают до 20 дней. Перед введением во влагалище таблетку смачивают в воде 20-30 С и вводят глубоко во влагалище на всю ночь.

Учитывая снижение иммунореактивности организма, особенно при рецидивирующем течении заболевания, целесообразны инфу-зии человеческого иммуноглобулина — по 25 мл трижды через день или внутримышечные инъекции имунофана — по 1,0 мл каждые 2 дня (на курс — 10 инъекций). Методом выбора является применение комплексного иммуноглобулинового препарата в виде свечей. С целью нормализации интерферонового статуса и повышения механизмов внутриклеточной защиты показано назначение ви-

ферона в свечах — по 500 000 МЕ дважды в день в течение 10 дней. Определенные сложности представляет лечение при кандидоносительстве, при котором имеет место периодическая манифестация клинических проявлений заболевания и возрастает риск вертикальной передачи дрожжеподобных грибов от матери к плоду. Применение пимафуцина в комбинации с противогрибковыми препаратами из группы имидазолов (клотримазол, гинодактарин, гинодактанол, гинопеварил, гинотравоген) приводит к синергическому эффекту, что особенно актуально при рецидивирующих формах вагинального кандидоза и кандидоносительстве. При этом следует отметить, что назначение препаратов группы имидазолов в период беременности нежелательно.

Одновременное лечение партнера, даже при отсутствии клинических проявлений заболевания, повышает эффективность терапии. Учитывая частые закономерные рецидивы вагинального кандидоза во время беременности, необходимы повторные курсы лечения в целях предупреждения внутриутробного инфицирования плода.

Лечение кандидоза у новорожденных

Лечение кандидоза кожи Локализованная форма кандидоза кожи

Местная терапия противогрибковыми мазями: клотримазол, изокконазол (травоген), кетоконазол (низорал), натамицин (пима-фуцин).

В случаях затяжного течения (более 10-14 дней) — назначение системного антимикотика флуконазола (дифлюкан внутрь в суспензии или капсулах, форкан, медофлюкон). Суточная доза — 5-8 мг/кг массы тела однократно в сутки. Длительность курса определяется клинической картиной. Препарат отменяют через 1-2 дня после исчезновения клинических проявлений. Флуконазол назначают в виде монотерапии или в сочетании с местными антимикотиками.

Распространенный кандидоз кожи

Флуконазол (дифлюкан в суспензии или капсулах, форкан, ме-дофлюкон). Суточная доза — 8-10 мг/кг массы тела однократно в сутки. Длительность курса определяется клинической картиной. Флуконазол назначают в сочетании с местными антимикотиками.

**Кандидоз видимых слизистых оболочек Локализованный
кандидоз слизистой полости рта**

Обработка пораженных участков слизистой оболочки 0,1% -ным раствором гексорала или 2% -ным раствором бикарбоната натрия 2-3 раза в сутки.

При рецидивировании — назначение внутрь флуконазола (диф-люкан в виде суспензии или в капсулах, форкан, медофлюкон). Суточная доза — 5-8 мг/кг массы тела однократно в сутки.

В амбулаторных условиях или в стационаре у новорожденных без дополнительных факторов риска возможно применение нистатина. Доза — 75 000-100 000 ЕД/кг в сутки в 3-4 приема.

**Распространенный кандидоз слизистой
оболочки полости рта**

Флуконазол внутрь (дифлюкан в виде суспензии или в капсулах, форкан, медофлюкон) в суточной дозе 8-10 мг/кг массы тела однократно в сутки. В амбулаторных условиях и в стационаре у новорожденных без дополнительных факторов развития канди-доза возможно применение нистатина внутрь из расчета 75 000-100 000 ЕД/кг в сутки в 3-4 приема.

Местное лечение слизистых — орошение 0,1% -ным раствором гексорала или 2% -ным раствором бикарбоната натрия.

**Кандидоз видимых слизистых оболочек
мочеполовых органов**

Местная терапия антимикотическими кремами: 1%-ный клотримазол, 1%-ный травоген.

Системный кандидоз

Кандидоз желудочно-кишечного тракта

При изолированном и нетяжелом кандидозе ЖКТ возможно использование флуконазола и нистатина.

Флуконазол (дифлюкан, форкан, медофлюкон) назначается внутрь в суточной дозе 8-10 мг/кг массы тела однократно в сутки.

Нистатин — 75 000-100 000 ЕД/кг в сутки в 3-4 приема.

Длительность курса терапии определяется клинической картиной, но не менее **10-14** дней.

У детей группы риска, при тяжелом кандидозе ЖКТ, при кандидозе ЖКТ в сочетании с кандидозом кожи и/или слизистых показано назначение флуконазола внутрь или внутривенно (при тяжелой степени поражения). Возможно использование ступенчатой терапии: в течение первых 3-5 дней внутривенное введение флуконазола (дифлюкана), затем перевод на введение препарата внутрь в той же дозе, Суточная доза — 8-10 мг/кг массы тела однократно в сутки.

Длительность курса терапии определяется клинической картиной, но не менее 10-14 дней.

Одновременно проводится коррекция нарушений микрофлоры кишечника назначением, по соответствующим показаниям, пребиотиков и пробиотиков.

Кандидоз дыхательной и мочеполовой систем

Лечение следует начинать с назначения флуконазола (дифлюкан) внутрь или внутривенно (в зависимости от тяжести заболевания). Суточная доза — 10-12 мг/кг массы тела однократно в сутки. При использовании ступенчатой терапии длительность внутривенного введения препарата может составлять от 7 до 14 дней. Общий курс терапии — не менее 2-х недель.

При неэффективности терапии флуконазолом в течение 5-7 дней, а также при процессе, обусловленном грибами *C. krusei* и др. видами грибов, резистентных к флуконазолу, показано назначение амфотерицина В или амбизома.

Амфотерицин В вводится внутривенно капельно, однократно в сутки, 1 раз в 2-3 дня. При тяжелом заболевании — ежедневно.

Начальная доза амфотерицина В составляет 100 ЕД/кг массы тела. При необходимости (тяжелое системное поражение органов) доза препарата постепенно увеличивается ее повышением на 50-100 ЕД/кг/сутки до 250-500 ЕД/кг/сутки.

Амбизом является менее токсичной формой амфотерицина В. Он показан у пациентов с выраженной почечной недостаточностью и нарушением функции печени. Амбизом вводится внутривенно капельно. Суточная доза препарата составляет 1-3 мг/кг в зависимости от тяжести заболевания.

Длительность курса лечения амфотерицином В (амбизомом) определяется клиническими проявлениями заболевания, но составляет не менее 2-х недель.

Висцеральный и генерализованный кандидоз Кандидоз центральной нервной системы

Лечение кандидоза ЦНС основано на назначении флуконазола (дифлюкана). Препарат назначают внутривенно в суточной дозе **12-15** мг/кг массы тела однократно в сутки. Внутривенное введение препарата продолжается 10-14 дней, затем переходят на введение препарата внутрь в той же дозе. Длительность курса терапии определяется клинической картиной и результатами исследования ликвора.

При неэффективности терапии дифлюканом в течение 7-10 дней, при патологическом состоянии, вызванном устойчивыми к флуконазолу штаммами *Candida*, показано назначение амфо-терицина В (внутривенно и интратекально). Амфотерицин В вводится внутривенно капельно 1 раз в 2-3 дня в зависимости от переносимости препарата.

Начальная доза для амфотерицина В составляет **100** ЕД/кг массы тела, затем ее повышают на **50-100** ЕД/кг/сутки и доводят до **500-1000** ЕД/кг/сутки. Препарат разводят в 5%-ном растворе глюкозы и вводят капельно со скоростью 0,2-0,4 мг/кг/час.

Амфотерицин В в незначительном количестве проходит через гематоэнцефалический барьер. В связи с этим при кандидозе ЦНС внутривенное введение препарата сочетают с интратекальным введением (во время люмбальной, цистернальной или вентрику-лярной пункций). Разовая доза для интратекального введения составляет **125-250** ЕД (или **0,025-0,1** мг).

Для снижения токсического эффекта амфотерицина В возможно сочетанное использование флуконазола с амфотерицином В, последний при этом назначается в меньшей дозе.

Другие проявления висцерального кандидоза и генерализованный кандидоз

Показано назначение флуконазола (дифлюкана).

Препарат вводится внутривенно в суточной дозе **15** мг/кг массы тела однократно в сутки. Курс составляет не менее 14-28 дней, при необходимости после этого возможен переход на применение препарата внутрь.

При неэффективности терапии флуконазолом в течение **7-10** дней, при заболеваниях, вызванных резистентными к флуко-

Глава 4



У мамы этого ребенка в 20 недель беременности была выявлена значительно повышенная концентрация специфических IgG, в связи с чем семье было предложено прерывание беременности. Сейчас ей больше года. Каких-либо жалоб нет



Этим малышам скоро будет 3 года. У мамы в 8-9 недель была диагностирована краснуха с наличием положительных клинических и лабораторных признаков. Родители отказались от настойчиво предлагавшегося прерывания беременности

Глава 4



У мамы этого малыша в 11 недель беременности было выявлено повышение специфических ЦМВ Ig и G Ig, в связи с чем настойчиво предлагалось прерывание беременности. Сейчас ребенку почти год. Жалоб нет



При попадании грибов типа Candida в амниотические воды происходит инфицирование кожи, пуповины, бронхов и желудочно-кишечного тракта плода

назолу штаммами грибов, показано назначение амфотерицина В или амбизома.

Начальная доза амфотерицина В составляет 100 ЕД/кг массы тела, затем ее повышают на 50-100 ЕД/кг/сутки и доводят до 500-1000 ЕД/кг/сутки. Препарат вводят внутривенно капельно в 5% -ном растворе глюкозы.

Амбизом показан пациентам с выраженной почечной и печеночной недостаточностью. Препарат вводят внутривенно, ежедневно. Суточная доза составляет 1-3 мг/кг (до 5 мг/кг) в зависимости от тяжести заболевания.

Антимикотическая терапия должна сочетаться с инфузионной и другой патогенетической терапией.

Профилактика кандидоза у новорожденных

Проведение профилактики показано в следующих случаях:

- длительное и особенно комбинированное применение антибактериальной терапии (более 2-3-х недель);
- длительное проведение парентерального питания (более 7 дней);
- длительное проведение ИВЛ (более 5 дней);
- катетеризация центральных сосудов (более 5-7 дней);
- при проведении хирургических вмешательств;
- при нейтропении (число нейтрофилов $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$).

С целью профилактики показано назначение внутрь флуконазола из расчета 5-8 мг/кг массы тела в сутки.

При проведении длительной антибактериальной терапии в амбулаторных условиях, особенно при назначении полусинтетических пенициллинов и цефалоспоринов, возможно использование как препаратов флуконазола (дифлюкан, форкан, медофлюкон) из расчета 5-8 мг/кг массы тела в сутки, так и нистатина из расчета 75 000-100 000 ЕД/кг в сутки в 3-4 приема. Длительность профилактического курса определяется длительностью антибактериальной терапии.

К профилактике кандидоза новорожденных относятся также мероприятия по санации беременных женщин.

Выводы

1. Генитальный кандидоз — грибковое заболевание слизистых оболочек и кожи мочеполовых органов, вызываемое дрожжеподобными грибами рода *Candida*.

2. Беременные и родильницы с вагинальным кандидозом могут быть источником как внутриутробного, так и постнатального инфицирования новорожденных.

3. За последние 20 лет частота кандидоза среди доношенных новорожденных возросла с 1,9 до 15,6%.

4. Грибы рода *Candida* относятся к условно-патогенным микроорганизмам.

5. Важная роль в патогенезе генитального кандидоза отводится состоянию макроорганизма, его восприимчивости к дрожжеподобным грибам и возможности защитно-адаптационных механизмов макроорганизма.

6. Кандидоз имеет характерные симптомы: зуд, жжение, покраснение слизистой, может приводить к осложнениям течения беременности, родов, периода новорожденности.

7. При развитии кандидоза у новорожденных выделяются два его варианта: врожденный и постнатальный.

8. Для диагностики кандидоза целесообразно учитывать наличие в нативном препарате вегетирующих форм дрожжеподобных грибов и обильный рост культуры ($> 10^3$ КОЕ/мл).

9. Материалом для исследования у женщины являются выделения из заднего свода влагалища или из пораженного участка слизистой наружных половых органов.

10. Материалом для исследования у новорожденного являются поврежденная кожа, слизистые оболочки и кал.

11. Лечение больных с кандидозными поражениями должно быть комплексным и включать в себя: воздействие на этиологический фактор с помощью антимикотических средств; устранение или ослабление действия патогенных факторов; уменьшение выраженности аллергии и аутоаллергии.

ЛИТЕРАТУРА

Айзатулова Е.М. Диагностика та лікування гормональних порушень у жінок з безплідністю, які перенесли хламідійну інфекцію: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Харків, 2001 — 20 с

Адаскевич В.П. Заболевания, передаваемые половым путем. — 2 изд., испр. и доп. — Витебск: Изд-во Витебского медицинского института, 1997. — 310 с.

Аковбян В.А., Борисенко К.К. и др. Современная терапия болезней, передаваемых половым путем: Тез. докл. VII Рос. съезда дерматологов-венерологов. — Казань, 1996. — Ч. 3. — 126 с.

Антонова О.Л. Ранняя диагностика та профілактика невиношування вагітності на фоні уrogenітальних інфекцій та дизбіозів піхви / Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 2003. — 20 с

Антоньев АА., Баткаев ЭА. и др. К вопросу о диагностике и лечении урогенитального хламидиоза / Диагностика, терапия и профилактика заболеваний, передающихся половым путем. — Свердловск, 1988. — С.120-128.

Баннікова Т.В. Профілактика і лікування запальних захворювань генітального тракту у жінок фертильного віку, які мешкають у промисловому регіоні / Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Одеса, 2000. — 20 с

Вдовиченко Ю.П., Щербинская Е.С. Клинико-иммунологические аспекты хламидийной и цитомегаловирусной инфекции в акушерской практике // Здоровье женщины. — 2001. — № 1. — С. 21-26.

Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции/ Пер. с англ.; Под ред. А. Гриноу, Дж. Осборна, Ш. Сезерленд. — М.: Медицина, 2000. — 288 с.

Гомберг МА., Есаулова И.Н., Гладкова Н.С. Распространенность хламидийной и уреаплазменной инфекции среди женщин детородного возраста с воспалительными заболеваниями тазовых органов // Вестник дерматологии. — 1988. — № 9. — С. 37-39.

Гриноу Анна, Осборн Джон, Сазеленд Шина. Врожденные перинатальные и неонатальные инфекции. — М.: Медицина, 2000. — 340 с.

Громыко АМ. Эпидемия заболеваний, передаваемых половым путем, в странах Восточной Европы // ЗППП. — 1996. — № 6. — С. 22-25.

Диденко Л.В., Коломейцева А. Г., Скрипниченко Н. Я., Лисяна Г. А. и др. Коррекция микробиоценоза половых путей у беременных с лейомиомами с использованием тержинана // Репродуктивное здоровье женщины. — 2003. — №2. — С. 17-22.

Дмитриев ГА., Сюць Н.И., Латыпова М. Ф. и др. Лабораторная диагностика урогенитального трихомониаза // ИППП. — 2001. — № 6. — С. 22-25.

ДюдюнаД., Полион Н.Н., Казачинская А.Т. Комплексное лечение тор-пидных форм урогенитального трихомониаза // Здоровье женщины. — 2005. — № 1 (21). — С. 168-170.

Іванюта СО. Тиберал в подоланні резистентності при лікуванні трихомоніаза у жінок // Здоровье женщины. — 2005. — № 2 (22). — С. 87-88.

Иотенко БА. Профілактика і лікування звичного невиношування вагітності на фоні уrogenітальної хламідійної інфекції: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 1995. — 20 с

Адаскевич В.П. Инфекции, передаваемые половым путем: Руководство для врачей. — М.: Медкнига, 1999. — 248 с.

Жунусов Г.Б., Каральник Б.В., Бондарь Н.Р. и др. Методы лабораторной диагностики гонореи по определению антигенсвязывающих лимфо-

цитов // Вестник дерматологии и венерологии. — 2001. — № 5. — С. 49-51.

Кисина В.И. Урогенитальный трихомониаз: проблемы и пути их решения // ИППП. — 2001. — № 6. — С. 14-17.

Краснополъский В.И. Патология влагалища и шейки матки. — М.: Медицина, 1997. — С.105-111.

Кунцевич Л.Д., Мишанова В.Р., Жукова Г.И. Неовир в комплексной терапии гонококковой инфекции у женщин // Вестник дерматологии и венерологии. — 2002. — № 6. — С. 39-41.

Лактобациллы в акушерстве и педиатрии / Под ред. В.Е. Радзинско-го. — Ашгабат, 1994. — 102 с.

Лысенко О.В., Петрова Ю.Л. Некоторые аспекты антибактериальной терапии хламидийной инфекции: Тез. докл. VII Рос. съезда дерматол.-ве-нерол. — Казань, 1996. — 434 с.

Мавров И.И. Нарушение репродуктивной функции у больных гени-тальным хламидиозом и уреаплазмозом // Вестник дерматологии и венерологии. — 1991. — № 11. — С. 72-75.

Савичева А.М., Чхртишвили и др. Применение джозамицина (виль-прафена) при лечении генитальной хламидийной инфекции у беременных женщин // ИППП. — 1999. — № 4. — С. 35-37.

Севастьянова Т.В. Діагностика, перебіг та лікування генітального хла-мідіозу у жінок з урахуванням імунного статусу: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 2001. — 20 с

Современные вопросы инфектологии в акушерстве и гинекологии / Под ред. проф. В.К. Чайки: Учеб. пособие. — Донецк, 1998. — С. 36-47.

Мавров І.І., Белозорова О.П., Тацькая Л.С. та ін. Уніфікація лабораторних методів дослідження: Посібник для лікарів-лаборантів. — Харків: Факт, 2000. — 120 с.

Цинзерпина ВА., Мельникова Б.Ф. Перинатальные инфекции (вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клиники морфологических сопоставлений): Практическое руководство. — СПб.: ЭЛБИ, 2002.

Akira S., Takeda K., Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity // Nat. Immunol. — 2001. — Vol. 2. — P.675-680.

Babovic Vuksanovic D., Snow K., Ten R.M. Mannose-binding lectin (MBL) deficiency. Variant alleles in a midwestern population of the United States // Ann Allergy Asthma Immunol. — 1999. — N 82. — P. 134-138.

Babula O., Lazdane G., Kroica J. et al. Relation between recurrent vulvovaginal candidiasis, vaginal concentrations of mannose-binding lectin, and a mannose-binding lectin gene polymorphism in Latvian Women // Clin. Infect. Dis. — 2003. — N 37. — P. 733-737.

Bartlett J.G., Moon N.E., Goldstein P.R. et al. Cervical and vaginal bacterial flora: ecologic niches in the female lower genital tract // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1978. — N 130. — P. 653-658.

Bowden F.J., Garnett G.P. Why is *Trichomonas vaginalis* ignored? // *Sex. Transm. Inf.* — 1999. — Vol. 75 (6). — P. 368-372.

Breloer M., Dorner B., More S.H. et al. Heat shock proteins as danger signals: eukaryotic Hsp60 enhances and accelerates antigen-specific IFN-gamma production in T cells // *Eur. J. Immunol.* — 2001. — N 31. — P. 2051-2059.

Carson H.M., LaPoint P.G., Monif G.R.G. Interrelationships within the bacterial flora of the female genital tract // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* — 1997. — N 5. — P. 301-305.

Centers for Disease Control and Prevention. 2002 Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases — *MMWR.* — 1998. — Vol. 51 (RR-6). — P. 1200-1202.

Chaisilwattana P., Monif G.R.G. In vitro ability of the group B streptococci to inhibit gram-positive and gram-variable constituents of the bacterial flora of the female genital tract // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* — 1995. — N3. — P. 91-94.

Cole A.M., Gam T. Human antimicrobial peptides: analysis and application // *Techn/ques.* — 2000. — Vol. 29. — P. 822-831.

Congenital and Perinatal Infections: Prevention, Diagnosis and Treatment / Mari-Louise Newell. — Cambridge University Press, 2000. — 343 p.

Danders G.G.G. Treatment of sexually transmitted diseases in pregnant women // *Drugs.* — 2000. — Vol. 59. — P. 480-484.

Draper D.L., Landers D.V., Krohn M.A. et al. Levels of vaginal secretory leukocyte protease inhibitor are decreased in women with lower reproductive tract infections // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2000. — N 183. — P. 1243-1248.

Edwards R.K., Clark P., Duff P. Intrapartum antibiotic prophylaxis Positive predictive value of antenatal group B streptococci cultures and antibiotic susceptibility of clinical isolates // *Obstet. Gynecol.* — 2002. — N 100. — P. 540-545.

Edwards R.K., Clark P., Siström C.L., Duff P. Intrapartum antibiotic prophylaxis I: relative effects of recommended antibiotics on gram-negative pathogens // *Obstet. Gynecol.* — 2002. — N 100. — P. 534-538.

Francis J. Bowden, Geoffery P. Garnett. *Trichomonas vaginalis* epidemiology: parameterising and analyzing a model of treatment interventions // *Sex. Transm. Inf.* — 2000. — Vol. 76. — P. 248-256.

Gopplerud C.P., Ohm M.J., Galask R.P. Anaerobic and aerobic flora of the cervix during pregnancy and the puerperium // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1976. — N 126. — P. 858-863.

Gorbach S.L. Menda K.B. Thadepalli H., Keith L. Anaerobic microflora of the cervix of healthy women // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1973. — N 117. — P.1053-1059.

Gorbach S.L. Probiotics and gastrointestinal health // *Am. J. Gastroenterol.* — 2000. — N 95 (Suppl). — P. 2-8.

Gigante J., Hickson G.B., Entman S.S., Oquist N.L. Universal screening for group B streptococcus: Recommendations and obstetricians' practice decisions // *Obstet. Gynecol.* — 1995. — N 85. — P. 440-444.

Hancock R.E.W. Cationic peptides: effectors in innate immunity and novel antimicrobials // *Lancet.* — 2001. — N 1. — P. 156-64.

Infectious Diseases in Obstetric and Gynecologic / Gilles R.G. Monif David A. Baker. — 2004. — 760 p.

Jejeebhoy, S.J., MA. Koenig, and C. Elias (eds). Reproductive Tract Infections and Other Gynaecological Disorder: A Multi-Disciplinary Research Approach. — Cambridge: Cambridge University Press, 2003.— 207 p.

Larsen B., Monif G.R.G. Understanding the bacterial flora of the female genital tract // *Clin. Infect. Dis.* — 2001. — N 32. — P. 69-79.

Mestecky J., Russell M.W. Induction of mucosal immune responses in the human genital tract // *FEMS Immunol. Medical. Microbiol.* — 2000. — N27. —P. 351-5.

Obstetric and Gynecologic Infectious Disease/ Joseph G. Pastorek. — New York: Raven Press, 1993. — 798 p.

Rchorova R.N., Anderson D.J. Differential expression of immuno-biological mediators by immortalized human cervical and vaginal epithelial cells // *Biol. Reprod.* — 1999. — N 60. — P. 508-514.

Van Dyck E., Meheus A. Z., Plot P. Laboratory diagnosis of sexually transmitted diseases. — WHO (Geneva), 1999. — 135 p.

ЭНДОСКОПИЯ В ДИАГНОСТИКЕ
И ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ,
ПЕРЕДАЮЩИХСЯ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ

А. В. Чайка, Е.Н. Носенко

Заболевания, передающиеся половым путем (ЗППП), могут приводить к развитию гинекологической патологии, требующей хирургической коррекции с использованием эндоскопических методов. Показаниями для проведения эндоскопических вмешательств у женщин, перенесших ЗППП, являются:

- хронические рецидивирующие сальпингиты с формированием окклюзии маточных труб, спаечного процесса в малом тазу и/или развитием синдрома тазовых болей, не поддающиеся консервативной терапии;
- гнойно-воспалительные заболевания придатков матки (ГВЗПМ);
- трубно-перитонеальное бесплодие;
- эндометриты;
- внутриматочные синехии.

Хронические рецидивирующие сальпингиты с формированием сактосальпинксов, спаечного процесса в малом тазу и/или развитием синдрома тазовых болей, не поддающиеся консервативной терапии

Сальпингиты, возникающие на фоне ЗППП, особенно — хламидий, чаще протекают в подострой форме с нерезко выраженной симптоматикой. В 40% хламидийные сальпингиты протекают бессимптомно и обнаруживаются только при обращении больной к врачу по поводу бесплодия и проведении лапароскопии. При этом может быть обнаружено тяжелое деструктивное поражение маточных труб, не соответствующее клинической картине заболевания. *Отличительной чертой сальпингитов* на фоне хламидийной и микоплазменной инфекции является длительное, упорное течение с частыми рецидивами, не поддающееся обычной терапии.

При *хламидийных сальпингитах* в тканях маточных труб выявляют глубокие нарушения в капиллярном звене микроциркуляторного русла. Вследствие этого отдельные клетки ворсинчатого эпителия подвергаются деструкции и аутолизу. В суббазальном слое эпителия образуются лимфоплазмочитарные инфильтраты с зоной некроза в центре, которая впоследствии замещается фибробластами. Совокупность указанных процессов приводит к ослаблению или полной утрате барьерной функции эпителия, снижению сократительной активности маточных труб с их последующей облитерацией и образованием сактосальпинксов. Выраженные нарушения внутриорганной гемодинамики, как правило, необратимы и являются одной из причин неудач в лечении генитального хлами-диоза.

Для ЗППП характерно наличие ассоциатов инфекционных агентов в очагах воспаления, в том числе присоединение *микоплазм*. При этом у большинства больных наблюдается картина серозного сальпингита. В процессе жизнедеятельности микоплазмы вырабатывают большое количество аммиака и перекиси водорода. Под воздействием этих химических соединений в реснитчатых клетках эпителия маточных труб наблюдается цилиопатический эффект. Мерцательная активность ресничек уменьшается, впоследствии наступает полный цилиостаз. При прогрессировании микоплазменной инфекции происходит деструкция реснитчатого эпителия и десквамация поверхностного слоя клеток эндосальпинкса, то есть сглаживание рельефа маточных труб.

Длительное течение воспалительных заболеваний придатков матки на фоне ЗППП, клиническая бессимптомность, несвоевременная и некачественная диагностика, запоздалое и нерациональное лечение, устойчивость микроорганизмов к большинству традиционных антибиотиков приводят к формированию хронических форм заболевания, развитию спаечного процесса в малом тазу, окклюзии маточных труб, развитию синдрома тазовых болей и отсутствию эффективности от консервативного лечения.

Проведение лапароскопии представляет возможность:

1) непосредственной визуализации пораженных органов и уточнения диагноза, степени тяжести и распространенности воспалительного процесса;

2) осуществления забора материала для цитологического, культурального, бактериологического исследований непосредственно из очага воспаления, так как имеется выраженное несоответствие между микрофлорой, выявляемой в канале шейки матки/уретре и трубах/яичниках, а также чувствительностью ее к антибактериальным препаратам;

3) проведения хирургической коррекции.

Видеоскопическая картина органов малого таза при ЗППП с развитием хронических аднекситов имеет характерные особенности. Зачастую наблюдаются облитерация маточных труб и образование сактосальпинксов, преимущественно двухсторонних. Визуализируются не только перитубарные, но и периовариальные спайки, которые в большинстве случаев являются тонкими и плоскостными. Возможно формирование выраженного спаечного процесса в малом тазу с образованием *серозоцеле* — скоплений перитонеальной жидкости, ограниченных плоскостными спайками с образованием замкнутых полостей. У женщин с генитальными вирусными инфекциями при лапароскопии могут выявляться множественные прозрачные или белесоватого цвета везикулезные высыпания размерами от 1 до 3 мм на серозном покрове маточных труб, матки и маточных связок.

При осмотре печени у пациенток, перенесших гонорею или хламидиоз, выявляют рыхлые полупрозрачные лентообразные спайки между верхней поверхностью печени и передней брюшной стенкой, а также скопление жидкости в подпеченочном пространстве — так называемый *синдром Фитца-Хью-Куртиса*.

У женщин, реализовавших репродуктивную функцию, при наличии хронических рецидивирующих аднекситов с формированием окклюзии маточных труб, спаечного процесса в малом тазу и/или развитием синдрома тазовых болей, не поддающихся кон-

сервативной терапии, во время лапароскопии проводится сальпингоовариолизис, пельвиолизис, адгезиолизис и сальпингоэктомия. Женщинам, заинтересованным в сохранении репродуктивной функции, проводится сальпингоовариолизис, пельвиолизис, адгезиолизис и пластические операции на трубах, а в случае формирования склерозированных сактосальпинксов — сальпингоэктомия (с согласия пациентки). Основная цель подобных радикальных операций у пациенток с бесплодием — обеспечение успеха проведения экстракорпорального оплодотворения, так как наличие хронических очагов инфекции и периодическое опорожнение вентильных сактосальпинксов в полость матки ведет к нарушению процессов имплантации и развития эмбриона. По данным литературы, содержимое сактосальпинксов не влияет на развитие бластоцист *in vitro*, но в больших концентрациях приводит к снижению их митотической активности, то есть, не обладая эмбриотоксическим эффектом, оно в умеренной степени ухудшает процесс развития эмбрионов. Проведение перед экстракорпоральным оплодотворением сальпингоэктомии пациенткам с трубным бесплодием улучшает исход данной процедуры.

Гнойно-воспалительные заболевания придатков матки (ГВЗПМ)

За последние 10 лет увеличился прирост заболеваемости ЗППП, причем прирост у детей и подростков за этот промежуток времени выше, чем прирост во всех возрастных группах. Рост заболеваемости ЗППП у молодых женщин (подростков) приводит к бесплодию, хронизации процесса, болевому синдрому, а в ряде случаев — к развитию ГВЗПМ. Пик заболеваемости ГВЗПМ приходится на возрастной интервал от 25 до 35 лет. Нередко развитие гнойных воспалительных образований в малом тазу, формирование пио-сальпинксов, абсцессов яичников, пиоооваров, тубооовариальных абсцессов являются следствием неадекватной, а подчас и запоздалой терапии ЗППП.

Анализ многочисленных культуральных и бактериологических исследований непосредственно из очага воспаления показал, что за последние 50 лет произошла смена микробов-возбудителей ГВЗПМ (табл. 14.1). В настоящее время практически все исследователи единодушны в том, что ведущим этиологическим фактором развития ГВЗПМ являются ассоциации анаэробно-аэробной флоры и ЗППП.

Таблица 14.1. Этиология ГВЗПМ

Автор	Инфект	Частота встречаемости, %
Крис А.К., 1998	Гонококк (до 80-х гг. прошлого столетия)	46-80
Манухин И.Б., 2002; Аксененко В.А., 2002	Bacteroides fragilis Peptostreptococcus sp. Staphylococcus aureus E.coli Chlamidia trachomatis Mycoplasma hominis	60-80 20-27 47-50 37-50 22-40 21-44
Баранов В.Н., 2002	Аэробно-анаэробная флора с различными возбудителями ЗППП: Chlamidia trachomatis Mycoplasma hominis Ureaplasma	59,6 29,4 18,8 25,3
Краснопольский В.И., 2002	Ассоциации E.coli с Pseudomonas aurogenosa Staphylococcus epidermidis Streptococcus D Аэробно-анаэробная флора	70 9-18 2-6 67,4
Тотчиев Г.Ф., 2002	Ассоциации E.coli с Pseudomonas aurogenosa Staphylococcus epidermidis Аэробно-анаэробная флора Mycoplasma hominis, Ureaplasma	65 9-18 60-65 2-6

Стремительное развитие эндохирургии коренным образом изменило подход к лечению ГВЗПМ. Если раньше острые и хронические гнойные воспалительные заболевания придатков матки считались противопоказанием для проведения лапароскопии, то в настоящее время для лечения гнойных аднекситов, даже осложненных пельвиоперитонитом, этот метод применяется в ведущих клиниках мира.

Аспирация гноя, разделение спаек и удаление пленок фибрина, иссечение пиогенной капсулы, санация труб методом анте- и ретроградной гидротубации, введение лекарственных препаратов непосредственно в очаг инфекции, проведение интраперитонеальной

озонотерапии значительно улучшают результаты комплексной антибактериальной терапии, сокращают сроки госпитализации, приводят к снижению поствоспалительного спайкообразования, уменьшению количества рецидивов, полноценному восстановлению сексуальной и репродуктивной функции женщины.

До недавнего времени тубо-овариальные абсцессы лечили в «холодный» период после интенсивного курса антибактериальной терапии или при отсутствии положительной динамики от консервативного лечения. При этом объем операции варьировал от удаления трубы, яичника или придатков до гистерэктомии с придатками даже у молодых нерожавших женщин. Сегодня считается, что лапароскопию необходимо выполнять как можно раньше, не дожидаясь стихания воспаления и отграничения воспалительного процесса спайками. В остром периоде рыхлые сращения легко ли-зируются тупым рассоединением без значительного повреждения серозного покрова органов малого таза, а адгезиолизис не сопровождается кровотечением. Длительное течение воспалительного процесса приводит к значительным, часто необратимым изменениям в придатках матки, формированию плотной пиогенной капсулы, препятствующей проникновению антибиотиков в очаг инфекции.

Острый гнойный сальпингит с преобладанием экссудативных процессов выглядит в виде гиперемии и отека маточных труб, из брюшного отверстия маточных труб изливается гной. При подостром сальпингите (около 2-х недель от начала заболевания) с преобладанием пролиферативного компонента воспаления появляются желатиноподобные спайки, которые легко разрушаются атравматичным манипулятором. Возможно наличие пиосактосальпинкса и/или абсцесса яичника. При длительно текущем рецидивирующем сальпингите маточные трубы утолщены на всем протяжении или отдельных участках (нодозный сальпингит), ригидны, с матовым оттенком. Появляются плотные сращения между маточной трубой и яичником, яичником и широкой связкой матки, придатками и маткой, придатками и петлями кишечника. При периоофорите развиваются плоскостные periovariальные спайки. У каждой третьей больной наблюдается окклюзия маточных труб в различных отделах, нередко с образованием пиосактосальпинксов. При пиосактосальпинксе маточная труба значительно расширена на всем протяжении с запаянным фимбриальным концом, ретортооб-разной формы. Стенка трубы серо-молочного цвета или гиперемии-рована с усилением сосудистого рисунка. Выражен спаечный процесс между органами малого таза.

При рецидивирующем гнойном оофорите наблюдается увеличение яичника и зачастую его кистозное перерождение, наличие плоскостных периовариальных спаек. При наличии единичной или множественных гнойных полостей яичник приобретает округлую форму, увеличивается в размерах. Капсула абсцесса утолщенная, рыхлая или плотная, с участками локальной гиперемии и усиления сосудистого рисунка. Связки яичника утолщены, рыхлые. В большинстве случаев яичник частично или полностью покрыт тонкими фибриновыми пленками.

При свежем tuboовариальном абсцессе спайки между яичником, маточной трубой, маткой, петлями кишечника рыхлые и могут сравнительно легко быть разрушены атравматичным зажимом. При длительном существовании tuboовариальный абсцесс отграничивается от прилежащих тканей плотной капсулой и представляет конгломерат с единой или, чаще, со множеством полостей, заполненных густым сливкообразным гноем. Спайки между органами плотные, трудно разделяемые.

При острых гнойных аднекситах, пельвиоперитонитах можно ограничиться однократной лапароскопией, во время которой осуществляют санацию придатков и малого таза, производят разделение спаек, оставляют дренаж-ирригатор для введения антибиотиков непосредственно в очаг инфекции.

При наличии абсцесса яичника, пиосальпинкса или tuboовариального абсцесса использование методики динамической лапароскопии позволяет осуществлять пролонгированную оперативную санацию брюшной полости. **Динамическая лапароскопия** — метод визуальной оценки состояния органов брюшной полости и оперативного лечения в динамике путем проведения неоднократных лапароскопических вмешательств у одного и того же больного в течение нескольких суток. При первой лапароскопии разделяют спайки преимущественно тупым путем с использованием аквадиссекции. При наличии пиосальпинкса производят сальпингостомию тупым или острым путем, сальпинголизис, санацию трубы методом анте- и ретроградной гидротубации с одновременной оценкой сохранности эндосальпинкса. При полном гнойном расплавлении слизистой трубы и выраженных склеротических изменениях в ее стенке сохранять трубу нецелесообразно. При наличии абсцесса яичника производят его пункцию или вскрытие гнойной полости, эвакуацию гноя, многократное промывание полости раствором антисептика с добавлением мератина, тщательное удаление пиогенной капсулы. Если яичник имеет синюшно-багровый цвет из-за выраженного отека и нарушения микроциркуляции и возникают

сомнения в жизнеспособности оставленной ткани яичника, то такой яичник следует надсечь. Если надсеченная ткань яичника кровоточит — значит, кровоснабжение его сохранено, удалять яичник не следует.

При выполнении органосохраняющих операций при тубо-овари-альных абсцессах требуется высокая квалификация хирурга, так как адгезиолизис затруднен из-за сложной дифференцировки тканей, их отека, разрыхления и повышенной кровоточивости. Интраоперационно обязательно проводится внутривенная инфузия антибиотиков широкого спектра действия, так как разрушение спаек, ограничивающих воспалительный очаг, может привести к генерализации инфекции. В конце операции производят лаваж брюшной полости, включая подпеченочное и поддиафрагмальное пространство и заканчивая областью малого таза. Антисептический раствор вводят небольшими порциями, по 100-200 мл, следя за тем, чтобы он проникал во все анатомические углубления. Ирригируемый раствор немедленно аспирируют. Накладывают гидроперитонеум в объеме до 1000-2000 мл с антисептиком.

В первые сутки после эндохирургического лечения очевидный регресс экссудативного компонента воспалительной реакции сочетается с ярко выраженной активизацией пролиферативных процессов. Спайки образуются уже в первые часы после повреждения брюшины. Чем глубже травма и больше площадь поражения брюшины, тем выраженнее спаечный процесс. При значительной травме серозного покрова через 2-3 суток могут сформироваться довольно плотные сращения. В таких случаях необходимо проведение динамических лапароскопии ежедневно или максимум через день, начиная с первых суток после первого вмешательства. Спайки остаются рыхлыми, травмированные поверхности не кровоточат при адгезиолизисе. При этом быстро стихают воспалительные явления, активно идет регенерация мезотелия. Во время динамических лапароскопии производится удаление пленок фибрина, разделение рыхлых спаек, дополнительное иссечение пиогенной капсулы и некротических тканей, так как по мере стихания воспаления и спадания отека более четко обозначается граница между тканями. Часто при проведении первой оперативной лапароскопии по поводу тубо-овариальных абсцессов не удастся полностью разделить спайки между трубой и яичником, иссечь пиогенную капсулу и фиброзные сращения из-за выраженного отека тканей. После каждого сеанса динамической лапароскопии накладывают гидроперитонеум физиологическим раствором натрия хлорида с добавлением антисептиков, антибиотиков. При стихании воспаления

целесообразно заменить физиологический раствор декстраном. Количество динамических лапароскопии может варьировать от 3 до 9. Такая лечебная тактика позволяет полностью купировать воспаление, спаечный процесс, добиться полного заживления травмированных участков брюшины без образования спаек, сохранить органы, а следовательно, и репродуктивную функцию женщины.

Таким образом, использование лапароскопического доступа в лечении ГВЗПМ по сравнению с лапаротомическим имеет ряд преимуществ:

- более точная препаровка тазовых структур благодаря оптическому увеличению лапароскопа;
- более полное, чем при лапаротомии, удаление гноя и некротических масс из полости таза;
- более тщательное и точное орошение верхней части брюшной полости путем направления жидкости через наконечник для диссекции/ирригации;
- минимальное интраоперационное кровотечение благодаря использованию точечной биполярной коагуляции и аквадиссекции, а также в результате повышенного внутрибрюшного давления за счет пневмоперитонеума;
- сниженный риск перфорации кишечника благодаря более точной визуализации границ тканей;
- укорочение периода выздоровления;
- снижение интенсивности тазовых болей и риска бесплодия благодаря уменьшению тазовых спаек.

Трубно-перитонеальное бесплодие

Лапароскопия играет ведущую роль в диагностике, лечении и реабилитации женщин с ЗППП и развитием перитонеального и трубного бесплодия.

В большинстве случаев спайки при перитонеальном бесплодии являются бессимптомными и случайно обнаруживаются при оперативном вмешательстве, а симптоматичны они менее чем в 30% случаев.

Из-за разнообразия характера и локализации спаек в малом тазу и брюшной полости единая общепринятая классификация спаечного процесса в малом тазу отсутствует. Наиболее часто приводятся в литературе классификация аднексальных спаек Американского общества фертильности (AFS, 1988) (табл. 14.2) и классификация спаечного процесса в брюшной полости — A.A.W. Peters (1992).

**Таблица 14.2. Классификация аднексальных спаек
Американского общества фертильности (1988)**

Орган		Спайки	<1/3 прикрыто	1/3-2/3 прикрыто	>2/3 прикрыто
Яичники	правый	пленчатые	1	2	4
		плотные	4	8	16
	левый	пленчатые	1	2	4
		плотные	4	8	16
Маточные трубы	правый	пленчатые	1	2	4
		плотные	4	8	16
	левый	пленчатые	1	2	4
		плотные	4	8	16

Если фимбриальный конец маточной трубы полностью закрыт спайками, то это равнозначно 16 баллам.

Классификация AFS учитывает локализации спаек (яичники, маточные трубы), характер спаек (пленчатые, плотные), степень прикрытия органов, окклюзию маточных труб, что оценивается в баллах (табл. 14.2). По сумме баллов различают минимальную (0-5 баллов), среднюю (6-10 баллов), умеренную (11-20 баллов) и тяжелую степень (21-32 балла) спаек в области придатков с каждой стороны. После этого по придатку, наименее затронутому спайками, прогнозируют степень восстановления генеративной функции. Прогноз зачатия с последующим рождением живого ребенка при минимальных спайках является отличным (> 75%), при средних спайках — хороший (50-75%), при умеренных — средний (25-70%), при тяжелых — плохой (< 25%).

А.А.W. Peters и соавт. (1992) модифицировали классификацию спаек в брюшной полости — В.М.L. Кариг и соавт. (1967). Согласно этой классификации различают 4 стадии спаечного процесса:

I — несколько тонких бессосудистых спаек, легко устранимых при лапароскопии;

II — распространенные, тонкие, невакуляризованные спайки, охватывающие один или несколько органов брюшной полости (матка, придатки, тонкая и толстая кишка, мочевого пузырь);

III — множественные спайки, частично васкуляризованные, охватывающие один или несколько органов брюшной полости приводя к нарушению их функций;

IV — спайки такие же, как и в III стадии, но плотные, васкуляризованные, охватывающие серозную оболочку тонкой и толстой кишки, фиксируя их к брюшине других органов.

При наличии спаечного процесса в брюшной полости применяют следующие виды оперативных вмешательств:

- пельвиолизис — разделение и удаление спаек в полости малого таза;
- оментолизис — разделение и удаление спаек с большим сальником;
- адгезиолизис — рассечение, разделение спаек или освобождение от них какого-либо органа брюшной полости и малого таза, а также париетальной брюшины стенок брюшной полости и малого таза.

Представляется необходимым сделать акцент на том, что спайки следует не только рассоединять, но и иссекать и удалять фиброзные тяжи, так как в них могут вегетировать колонии микроорганизмов. В эти структуры плохо проникают антибиотики. Именно из этих биотопов инфекта может происходить реинфицирование в очаге воспаления и в окружающих тканях.

Для оценки состояния маточных труб применяют такие эндоскопические методы как хромосальпингоскопия, сальпингоскопия, фаллопиоскопия.

Хромосальпингоскопия (осмотр маточной трубы при тугом наложении ее раствором метиленовой сини или индигокармина) во время лапароскопии позволяет определить проходимость маточных труб и уровень их обструкции по заполнению просвета трубы окрашенной жидкостью. Отсутствие заполнения маточной трубы вводимой жидкостью говорит о ее непроходимости в интрамуральном или истмическом отделе.

Состояние эндосальпикса изучают с помощью сальпингоскопии, производимой через фимбриальный отдел маточной трубы тубоскопом при лапароскопии, или с помощью фаллопиоскопии, осуществляемой через устье и маточный конец трубы с использованием фибролазероэндоскопа при гистероскопии.

Сальпингоскопические данные классифицируют, согласно классификации Р. Puttemans (1987), следующим образом:

- I класс — неизмененные складки;
- II класс — утолщенные элементы складок;

III класс — местные повреждения (спайки, полипы, стриктуры, неспецифические изменения слизистой оболочки);

IV-а класс — распространенные повреждения, но еще существующие складки;

IV класс — обширные повреждения с частичным отсутствием слизистой оболочки;

V класс — полное отсутствие складок.

Класс I и II при сальпингоскопии расцениваются как нормальные; III, IV, V — означают патологические изменения труб.

Состояние слизистой оболочки маточных труб — самый важный прогностический фактор в отношении последующего наступления беременности у женщин с трубным бесплодием. Распространение спаечного процесса внутри маточных труб у этих пациенток не всегда коррелирует с происхождением и распространением спаек в области придатков.

Сальпингоскопия — очень ценный диагностический метод, который может быть рекомендован пациенткам для решения вопроса о методе лечения бесплодия — операции или применении вспомогательных репродуктивных технологий. Так, по данным, среди пациенток с бесплодием имели нормальные складки слизистой только 28,5% труб, которые выглядели нормально при лапароскопии, и только 13,5% патологически измененных маточных труб.

Однако сальпингоскопия в отличие от фаллопиоскопии не дает возможности визуализации слизистой оболочки трубы в истмическом и интрамуральном отделе.

Фаллопиоскопия выполняется при гистероскопии. После визуализации устьев маточных труб подводят маточную канюлю к устью, после извлечения стального мандрена проводят катетеризацию маточной трубы и вводят фаллопиоскоп, после чего проводится осмотр слизистой маточной трубы.

С целью восстановления проходимости и сократительной деятельности маточных труб, нормализации процессов овуляции, воссоздания физиологических топографических взаимоотношений между яичником и маточной трубой рассекают спайки вокруг этих органов. При этом производят овариолизис — разделение и удаление спаек, окружающих яичники; сальпинголизис — разделение и удаление спаек, окружающих маточные трубы; утеролизис (гисте-ролизис) — разделение и удаление спаек, окружающих матку.

Сальпингоовариолизис выполняется либо в виде самостоятельной операции, либо в качестве подготовительного этапа для операций на маточной трубе или яичнике. Особое внимание следует уделять плоскостным перивариальным спайкам, характерным

для ЗППП, т. к. они нарушают выход яйцеклетки из проовулировавшего фолликула. Спайки рассоединяют тупым и острым путем с применением при необходимости для гемостаза коагуляции. Спайки, в особенности грубые, после рассечения по возможности иссекают и удаляют из брюшной полости.

Фимбриолизис выполняют при фимозе (сужении) фимбриально-го отдела маточной трубы. Для этого производят поверхностную коагуляцию вдоль радиальных линейных рубцов в месте сращения фимбрий, поддерживая тугое наполнение маточной трубы раствором метиленовой сини. Затем постепенно бережно рассекают прокоагулированные участки.

Сальпингостомия — операция по восстановлению естественного брюшного отверстия маточной трубы. Ее осуществляют при формировании сактосальпинксов с отсутствием проходимости маточной трубы в области воронки за счет полного сращения фимбрий с формированием звездчатого рубца. Возможны три варианта сактосальпинксов: с утолщенной, мягкой стенкой, с сохраненными фимбриями, ввернутыми в просвет трубы (прогноз для наступления беременности благоприятный); с утолщенной, ригидной фиброзированной стенкой с атрофией фимбрий (прогноз для наступления беременности сомнительный); с истонченной, просвечивающейся стенкой и атрофией фимбриального отдела (прогноз для наступления беременности неблагоприятный, показана сальпингэктомия). При сальпингостомии после коагуляции стенки трубы в области звездчатого рубца операцию производят аналогично фимбриолизису. На расстоянии 0,5-0,7 см от края восстановленного брюшного отверстия трубы производят точечную коагуляцию брюшинного покрова трубы по методу Брюа. При этом края стомы заворачиваются наружу, что препятствует их склеиванию в послеоперационном периоде. Возможно наложение швов на вывернутые края стомы.

Сальпингонеостомия — операция по созданию нового искусственного отверстия в ампулярном отделе маточной трубы при невозможности восстановления ее естественного брюшного отверстия. После тугого наполнения маточной трубы раствором метиленовой сини в месте предполагаемого рассечения ее стенки, со стороны, противоположной мезосальпинксу, производят линейную коагуляцию биполярным коагулятором на расстоянии 2-3 см вдоль ампулярного отдела маточной трубы. Микроножницами вскрывают просвет трубы на расстоянии 2-2,5 см. Края неостомы выворачивают наружу, либо коагулируя брюшинный покров трубы, либо накладывая швы.

Результаты реконструктивно-пластических операций на маточных трубах всегда находятся в прямой зависимости от длительности и выраженности патологического процесса, а также сопутствующих нейроэндокринных и иммунологических нарушений.

Несмотря на восстановление проходимости, степень функционирования трубы после оперативной коррекции варьирует, так как при длительной окклюзии возможны атрофия трубного мерцательного эпителия, сглаживание рельефа маточной трубы, истончение мышечного слоя, развитие гиперпластических процессов в слизистой оболочке трубы, вплоть до аденоматоза и атипической гиперплазии.

По мнению экспертов классификационного комитета по дистальной окклюзии труб Американского общества репродуктивной медицины (ASRM), послеоперационное состояние фаллопиевой трубы зависит от ее интраоперационного статуса: диаметра дистального ампулярного сегмента, толщины стенки трубы, присутствия слизистых или ворсинчатых складок в области неостомии, протяженности и типа спаек.

Оценить результаты оперативного лечения по восстановлению функции фаллопиевых труб можно только непрямым путем, изучая частоту наступления беременности после оперативного вмешательства и время со дня операции до дня зачатия.

По данным большинства авторов, к сожалению, результативность эндоскопического восстановления проходимости маточных труб при трубно-перитонеальном бесплодии у женщин остается невысокой: беременность наступает лишь у 20% женщин, при том, что восстановление анатомической проходимости маточных труб происходит в 90-97% случаев. Так, по сведениям А.С. Гаспарова с соавт., суммарная частота наступления беременности после лечебной лапароскопии с комплексом предоперационной подготовки и послеоперационной реабилитации составляет 21%. При ретроспективном анализе эффективности эндоскопического лечения в зависимости от состояния маточных труб и степени распространения спаечного процесса выявлено, что при I степени распространения спаечного процесса восстановление репродуктивной функции произошло в 35% случаев, при II — в 23%, при III — в 12%, при IV степени — в 6%. Авторы пришли к выводу, что при III и IV степени распространения спаечного процесса в малом тазу, а также при окклюзии дистального отдела и нарушении складчатости слизистой оболочки маточной трубы эффективность лапароскопического лечения бесплодия является минимальной. Этой группе

белых для восстановления репродуктивной функции целесообразно рекомендовать экстракорпоральное оплодотворение.

Эндометрит

Установлена связь между наличием ЗППП и развитием эндометрита. Так, хламидии были обнаружены в эндометрии у 41% больных хламидийным цервицитом и у 21% женщин с хламидийным сальпингитом. При этом клинические проявления эндометрита у них либо отсутствовали, либо были слабо выраженными.

Острый эндометрит при гистероскопии имеет специфические признаки, их определяют в раннюю фазу пролиферации. Поверхность стенки матки гиперемирована, ярко-красного цвета, стенка легко ранима, при малейшем прикосновении кровоточит, стенки матки могут быть дряблыми. При макрогистероскопии на фоне общей гиперемии могут быть видны протоки желез белесоватого цвета («земляничное поле»).

Хронический эндометрит на фоне ЗППП в преобладающем большинстве случаев имеет вялое мало- или асимптомное течение, и поэтому может быть диагностирован только во время гистероскопии и гистологического исследования биоптата или соскоба слизистой полости матки. У 50% пациенток репродуктивного возраста с хроническим эндометритом развивается очаговая или диффузная гиперплазия эндометрия, у 25% — гипоплазия эндометрия. В 10% случаев при хроническом эндометрите отсутствуют признаки гипер- и гипоплазии эндометрия. При длительной персистенции хронического воспаления слизистой полости матки у 15% пациенток репродуктивного возраста могут визуализироваться участки слизистой белесоватого цвета, свидетельствующие о фиброзировании эндометрия.

В подавляющем большинстве случаев видеоскопические проявления хронического эндометрита носят мозаичный характер, когда патологически измененные участки слизистой полости матки чередуются с патологически неизмененными. В этом аспекте особую ценность представляет возможность осуществления во время гистероскопии прицельного забора материала для проведения культурального, бактериологического, морфологического исследования и определения наличия рецепторов к стероидным гормонам.

Следует отметить, что все клинико-видеоскопические варианты хронического эндометрита (гиперпластический, гипопластический, фиброзный и без развития гипер- или гипоплазии) сопровождаются очаговой или диффузной эстрогеновой и прогестероновой

рецепторной недостаточностью различной степени выраженности, что ведет к развитию репродуктивных нарушений в виде бесплодия, невынашивания беременности и развития фетоплацентарной недостаточности во время беременности, а также к неудачным попыткам при применении вспомогательных репродуктивных технологий.

Поэтому у женщин с перенесенными ЗППП и репродуктивными нарушениями, особенно перед проведением экстракорпорального оплодотворения и инсеминаций, необходимо проведение гистероскопии с обязательным прицельным забором эндометрия для проведения бактериологического, морфологического исследования и определения наличия рецепторов к стероидным гормонам. Выявление инфекционных возбудителей требует проведения общей и местной антибиотикотерапии, наличия гиперпластических или ги-попластических процессов в эндометрии, а утрата или снижение стероидной рецепции при хронических эндометритах — проведения соответствующей гормональной, иммунной, антиоксидантной и нормализующей микроциркуляцию медикаментозной коррекции с целью повышения возможности и качества имплантации плодного яйца.

Внутриматочные синехии

Острые и хронические эндометриты при ЗППП могут приводить к развитию внутриматочных синехий. Гистероскопия — основной метод диагностики и лечения внутриматочных синехий.

С 1995 года в Европе используется классификация, принятая Европейской ассоциацией гинекологов-эндоскопистов, предложенная Wamsteker и de Block. Согласно этой классификации различают 5 степеней внутриматочных синехий в зависимости от состояния и протяженности синехий, окклюзии устьев маточных труб и степени повреждения эндометрия.

I. Тонкие, нежные синехии, легко разрушаются корпусом гистероскопа, области маточных труб свободны.

II. Одиочная плотная синехия, соединяющая отдельные изолированные полости матки, обычно просматриваются устья обеих маточных труб, не может быть разрушена только корпусом гистероскопа.

III-a. Синехии только в области внутреннего зева, верхние отделы полости матки нормальные.

III. Множественные плотные синехии, соединяющие отдельные изолированные области полости матки, одновременная облитерация области устьев маточных труб.

IV. Обширные плотные синехии с частичной окклюзией полости матки, устья обеих маточных труб частично закрыты.

V-a. Обширное рубцевание и фиброзирование эндометрия в сочетании с I или II степенью, с аменореей или явной гипоменореей.

V-b. Обширное рубцевание и фиброзирование эндометрия в сочетании с аменореей.

Рассечение синехии I и II типов возможно при проведении гистероскопии ножницами и щипцами. При рассечении более плотных фиброзных синехии лучше использовать гистерорезектоскоп. Лапароскопический контроль позволяет избежать травмирования стенки матки и близлежащих органов электрическим током. Каждую спайку постепенно рассекают на незначительную глубину и тщательно осматривают освободившуюся полость, постепенно, шаг за шагом, проводят всю операцию. Операции по рассечению синехии относят к высшей категории сложности, их должны выполнять опытные эндоскописты. Вопрос о введении ВМК в полость матки после разделения спаек является спорным. Это нецелесообразно, поскольку инородное тело травмирует эндометрий и мешает нормальной регенерации тканей. Для улучшения и ускорения восстановления эндометрия после лизиса синехии в настоящее время на 1-2 месяца рекомендуется назначение конъюгированных эстрогенов или эстроген-гестагенных препаратов.

Выводы

Таким образом, эндоскопические методы играют важную роль в диагностике и лечении ЗППП и их осложнений. Своевременное их использование высококвалифицированными специалистами способствует повышению эффективности восстановления общего и репродуктивного здоровья пациенток с ЗППП, снижает риск и тяжесть осложнений, сокращает сроки лечения и послеоперационной реабилитации.

ЛИТЕРАТУРА

Адамян Л.В., Ткаченко Э.Р. Принципы гистероскопической хирургии (гистерорезектоскопии) // Эндоскопия в диагностике, лечении и мониторинге женских болезней (гинекология, акушерство, урогинекология, он-

когинекология, проктогинекология) / Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. — М.: Пантори, 2000. — С. 484-500.

Борисов А.Е., Цивьян Б.Л., Митин С.Е., Пешехонов СИ. Лапароскопические операции при остром животе у беременных // Эндоскопия в диагностике, лечении и мониторинге женских болезней (гинекология, акушерство, урогинекология, онкогинекология, проктогинекология) / Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. — М.: Пантори, 2000. — С. 672-674.

Воропаева С.Д. Диагностика и лечение хламидийной инфекции половых путей у женщин // Акушерство и гинекология. — 1997. — № 5. — С. 60-63.

Гаспаров А.С., Волков Н.И., Назаренко ТА., Дубницкая Л.В. Эндоскопия в сохранении и восстановлении репродуктивной функции (клиническая лекция). — М.: НЦ Агип РАМН, 2000. — 68 с.

Геворкян МА., Манухин И.Б., Царькова МА., Кухаркина О.Б. Ближайшие и отдаленные результаты лапароскопии в лечении синдрома поликистозных яичников // Эндоскопия в диагностике, лечении и мониторинге женских болезней (гинекология, акушерство, урогинекология, онкогинекология, проктогинекология) / Под ред. Кулакова В.И., Адамян Л.В. — М.: Пантори, 2000. — С. 143-145.

Гладчук І.З. Оперативна ендоскопія в комплексному лішуванні жіночої безплідності Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01 / Одеський державний медичний університет. — Одеса, 1999. — 35 с.

Іванюта Л.І., Корнацька АГ. Ріані методи функціональної діагностики безплідності у жінок і патогенетичне обґрунтування методів лішування // Бесплодие. Вспомогательные репродуктивные технологии: Сб. науч. тр. симпозиума с междунар. участием, 23-24 мая 1995 / Под ред. акад. УАННП Ф.В. Дахно. — К.: Ин-т репродуктивной медицины УАННП, 1995. — С. 26-28.

Кузьмин А.В., Орлов В.И., Мелконова К.Ю., Азарова Т.Е. Роль фаллопоскопии при отборе больных для выполнения репродуктивных технологий // Эндоскопия в гинекологии / Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. — М.: Пантори, 1999. — С. 443-445.

Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мынбаев О. А. Оперативная гинекология — хирургические энергии: Руководство. — М.: Медицина, Антидор, 2000. — 860 с.

Овчинников А.Г., Коротких И.Н. Консервативное лечение воспалительных образований придатков матки методом динамических лапароскопии // Лапароскопия и гистероскопия в диагностике и лечении гинекологических заболеваний / Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. — М.: Пантори, 1998. — С. 533-536.

Репродуктивное здоровье женщин после хирургического лечения гинекологических заболеваний. — М.: Изд-во РУДН, 2004. — 174 с.

Глава 14

Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Канпушева Л.М. Гистероскопия. — М.: Гэотар, 1999. — 176 с.

Современные вопросы инфектологии в акушерстве и гинекологии. Учеб. пособие / Под ред. проф. В.К. Чайки. — Донецк, 1998. — 177 с.

Стрижаков А.Н., Подзолкова Н.М. Гнойные воспалительные заболевания придатков матки. — М.: Медицина, 1996. — 256 с.

Тезисы 13-й ежегодной встречи ESHRE (Европейского общества по репродукции человека и эмбриологии) 22-25.06.1997, Эдинбург, Великобритания // Проблемы репродукции. — Т.3, № 4. — С. 84-86.

Чайка А.В. Роль эндоскопических методов в диагностике и лечении женского бесплодия // Медико-социальные проблемы семьи. — 1998. — Т. 3, № 1. — С. 88-93.

Daniell J.R., Miller W. Polycystic ovaries treated by laparoscopic laser vaporisation // Fertil. Steril. — 1989. — Vol. 43, N 3-4. — P. 389-394.

Gurgan T., Yarali H., Bukulmez O. Сальпингоскопия // Эндоскопия в гинекологии/Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. — М.: Пантори, 1999. — С.436-443.

Munday P.E. Clinical aspects of pelvic inflammatory disease // Hum. Reprod. — 1997. — Vol.12 (11 Suppl). — P. 121-126.

Puttemans P., Brosens I., Dellatin Ph. et al. Salpingoscopy versus hysterosalpingography in hydrosalpinges // Hum. Reprod. — 1987. — Vol. 2. — P. 535-540.

ГЛАВА 15

ИНФЕКЦИИ КАК ОДНА ИЗ ОСНОВНЫХ ПРИЧИН БЕСПЛОДИЯ В БРАКЕ

И.К. Акимова, М.В. Попова, В.В. Луцик

Сохранение и восстановление репродуктивного здоровья сегодня остается актуальным вопросом не только в медицинском, медико-генетическом аспекте, но и является социальной, биологической и психологической проблемой. Характер изменения демографических показателей в Украине диктует необходимость более пристального внимания к факторам, влияющим на рождаемость, среди которых ведущее место занимает бесплодный брак.

Известно, что в мире бесплодием страдают как женщины, так и мужчины. Бесплодие следует отнести к числу наиболее значимых проблем медицины, оно встречается в **15-20%** всех супружеских пар. При этом в 55-65% причиной бесплодия является женщина, в **45-55%** — мужчина, а в большинстве случаев — женщина и мужчина.

Подсчитано, что каждый год в мире появляется около 10 млн новых бесплодных супружеских пар. Частота бесплодия супружеских пар с каждым годом увеличивается, отрицательно влияет на генофонд Украины и продолжает оставаться наиболее весомой медицинской, социальной и государственной проблемой.

По показателям коэффициента рождаемости Украина относится к 8 странам с наименьшим уровнем детородной активности. В настоящий момент можно говорить о серьезной угрозе генофонду

популяции украинцев. По данным последней переписи населения, нас, украинцев, 48 миллионов. Однако Государственный комитет статистики Украины отметил за последние несколько лет снижение коэффициента рождаемости с 13,3 до 8,1, что привело к сокращению численности населения Украины на 1 миллион 488 тысяч и процессу «старения нации». Все это говорит об угрожающем состоянии репродуктивного здоровья нации.

В Национальной программе «Репродуктивне здоров'я 2001-2005», утвержденной Указом Президента Украины № 203/2001 от 26 марта 2001 года, говорится: «Аналіз кількісних та якісних характеристик населення за останнє десятиріччя свідчить про те, що Україна перебуває в стані глибокої демографічної кризи. Це негативно впливає на розвиток продуктивних сил, рівень добробуту населення, загальну економічну ситуацію в державі».

Бесплодием принято считать состояние пары, при котором по тем или иным причинам, происходящим в организме женщины или мужчины или обоих партнеров, беременность не наступает при регулярной половой жизни без применения каких-либо противозачаточных средств в течение 12 месяцев при условии детородного возраста супругов.

Причины женского бесплодия многочисленны и обусловлены патологией как репродуктивной системы, так и различными экстрагенитальными заболеваниями.

По этиопатологическому признаку все случаи женского бесплодия делят на трубное, возникающее вследствие непроходимости маточных труб; эндокринное — вследствие нарушения функции желез эндокринной системы; иммунологическое — в результате образования антиспермальных антител, препятствующих зачатию; бесплодие, обусловленное врожденными и приобретенными изменениями анатомического характера; сочетанное бесплодие — при сочетании нескольких причинных факторов.

Воспалительные заболевания гениталий остаются до настоящего времени одной из основных причин нарушения репродуктивной функции женщин. Наряду с нарушениями генеративной функции, на фоне воспалительных заболеваний гениталий возникают различные патологические изменения в эндокринной, иммунной, нервной и других системах, что определяет общую и специфическую реакции организма на развитие инфекции.

По данным зарубежных авторов, среди факторов вторичного женского бесплодия одно из ведущих мест занимают нарушения проходимости маточных труб. S.J. Behrman и R.W. Kistner утверждают, что трубный фактор составляет 35% случаев бесплодия.

Однако L.W. Сох объяснял лишь 11% выявленных им случаев бесплодия этим фактором. По данным A. Raymont et al., трубный фактор был единственной причиной бесплодия у 15% из 500 больных, но если учитывать больных с множественными нарушениями, заболевания труб отмечались у 32%. Как правило, нарушение проходимости маточных труб являлось следствием перенесенного воспалительного процесса. По данным С.-М.А. Омарова, в 52,2% случаев у городских жительниц и в 42% у сельских женщин бесплодие явилось следствием воспалительных заболеваний органов малого таза. По другим сведениям, этот показатель достигает 60%. L. Westrom подтвердил первоначальный диагноз воспаления половых органов у женщин с бесплодием с помощью лапароскопии и проводил последующее наблюдение над 415 женщинами в течение 6-14 лет (в среднем — 9,5 лет). Из числа пациенток, у которых был зарегистрирован один эпизод сальпингита, непроходимость труб отмечалась у 12,1%, при двух эпизодах — у 35,5%, при трех эпизодах и более — у 75%. Из 100 здоровых женщин контрольной группы, обследованных с помощью лапароскопии с другими целями, но имеющих нормальные маточные трубы, только у троих отмечалось недобровольное бесплодие. Отношение числа внематочных беременностей к нормальным в группе женщин с воспалениями гениталий было в 6 раз больше, чем в контрольной группе.

По данным украинских авторов, трубно-перитонеальный фактор в структуре женского бесплодия занимает ведущее место, а частота вызванного им бесплодия достигает 18-37%. В.И. Тала-бишка (1999) отмечает, что трубный фактор является причиной бесплодия в 51,9% случаев. Хронические воспалительные процессы в малом тазу занимают лидирующее место среди причин трубного фактора бесплодия.

Выявление спектра инфекционных факторов, индуцирующих бесплодие у супружеских пар, указывает на высокую роль хлами-дий, которые обнаруживаются у 65,8% женщин, страдающих трубно-перитонеальным бесплодием. В целом хламидиями инфицированы от 500 млн до 1 млрд человек. В США с 1987 года ежегодно регистрируется 7 млн случаев воспалительных заболеваний, обусловленных хламидиями. Частота острого сальпингита хлами-дийной этиологии в США составляет 5-10%, в Скандинавии — 22-40%, в Англии — 5-40%. По сведениям ВОЗ (1986), хламидии выявляют у 65-80% больных уретритами, в 13-35% — в сочетании с гонореями. По мнению ряда российских исследователей, хламидии занимают одно из первых мест среди причин воспалительных заболеваний гениталий, причем обнаруживается параллель-

Глава 15 -----

лизм развития воспалительных процессов половых органов у обоих супругов. Наличие хламидий не всегда сопровождается клиническими проявлениями. Считается, что хламидий более патогенны, чем гонококк, и сальпингит является результатом патогенного воздействия хламидий и других микроорганизмов. До 84% случаев вторичного бесплодия обусловлены хроническим воспалительным процессом придатков матки вследствие анатомических и функциональных нарушений маточных труб.

Для повышения эффективности оказания специализированной медицинской помощи супружеским парам, страдающим бесплодием, в 1998 году в Донецком региональном центре охраны материнства и детства создано отделение диагностики и лечения бесплодного брака. По приказу Донецкого областного отдела здравоохранения отделение является областным консультативно-методическим центром, курирующим эту службу в области. С 1998 года взята на учет 3381 супружеская пара. В структуре отделения имеется дневной стационар на 6 коек, куда госпитализируются больные, нуждающиеся в консервативной терапии бесплодия.

Наряду с обычными задачами, которые решаются в отделении (прием, обследование и лечение бесплодных пар, подготовка больных и проведение ВРТ, обеспечение диспансерного наблюдения и учета профильных больных и др.), с целью повышения качества оказания специализированной помощи больным с бесплодием в городах и районах Донецкой области, сотрудники отделения ведут большую научно-исследовательскую и консультативно-методическую работу. За врачами отделения закреплены определенные районы Донецкой области, в которые они выезжают ежемесячно, ведут консультативные приемы, проводят отбор больных для оперативного лечения и ВРТ, внедряют современные методы диагностики и лечения, проводят экспертные оценки оказания лечебной помощи с последующими выводами, направленными на совершенствование лечебно-диагностического процесса.

В структуре отделения имеется современная гормональная лаборатория и лаборатория для диагностики урогенитальной и TORCH-инфекции. Отделение оснащено всем необходимым оборудованием для вспомогательных технологий. Большое внимание в отделении уделяется инфектологическому обследованию супружеских пар и выявлению инфекционного агента, являющегося причиной нарушения репродуктивной функции.

Разработан алгоритм обследования супружеской пары, страдающей бесплодием, который внедрен не только в отделении, но и в женских консультациях городов и районов Донецкой области.

**Алгоритм обследования супружеской пары,
страдающей бесплодием**

1. Обследование женщины:

- сбор соматического, гинекологического и репродуктивного анамнеза, общий и гинекологический осмотр;
- RW, ВИЧ;
- график базальной температуры за 2 месяца;
- анализ выделений; обследование на уrogenитальные и TORCH-инфекции;
- УЗИ органов малого таза;
- кольпоскопия;
- гистеросальпингография;
- гормональное обследование:
 - а) ФСГ, ЛГ, пролактин, эстрадиол, тестостерон на 3-7-й день менструального цикла;
 - б) прогестерон на 21-й день менструального цикла;
 - иммунологические тесты (Шуварского-Хунера, Курцрока-Миллера, Мар-тест);
 - дополнительные исследования по показаниям:
 - а) гормональное обследование: кортизол, ДЭА-3, инсулин, ТЗ, Т4, ТТГ, антитела к тиреоглобулину;
 - б) обследование маммолога, маммография;
 - в) гистероскопия, лапароскопия.

2. Обследование мужчины:

- RW, ВИЧ;
- обследование на уrogenитальные и TORCH инфекции;
- исследование эякулята по классификации ВОЗ с указанием pH, вязкости, концентрации Spt, подвижности (A+B+C+D), патологических форм, лейкоцитов и т. д.;
- при выявлении изменений в спермограмме дополнительно проводится:
 - а) бак. посев спермы на стерильность;
 - б) исследование секрета предстательной железы;
 - в) гормональное обследование (ФСГ, ЛГ, пролактин, тестостерон);
 - г) пробная капацитация;
 - д) УЗИ предстательной железы и мошонки.

Срок обследования не должен превышать 2-3 месяца. При отсутствии условий для обследования в женских консультациях по мес-

ту жительства больные должны направляться в специализированное отделение диагностики и лечения бесплодного брака ДРЦОМД.

В отделении проводятся обследования супружеских пар согласно разработанному алгоритму, диагностика и лечение всех видов бесплодия, включая вспомогательные репродуктивные технологии, такие как ИСМ, ИСД, ЭКО с ПЭ.

Как показали проведенные исследования, динамика структуры причинных факторов бесплодия в отделении диагностики и лечения бесплодного брака на сегодняшний день такова: трубно-пери-тонеальное бесплодие составляет 41%, мужское бесплодие — 39,2%, эндокринное — 35,8%, сочетанное — 26%, неясного генеза — 5%.

Отечественные авторы приводят следующие данные по инфицированности женщин, обратившихся по поводу бесплодия: хламидии наблюдались в 30%, гарднереллы — в 19%, уреаплазма — в 15%, токсоплазма — в 13%, микоплазма — в 10%, вирус краснухи — в 8% случаев. В.И. Пирогова с соавторами (1999) указывает на развитие бесплодия, в зависимости от давности заболевания, у 25,4-57,8% супружеских пар, инфицированных хламидиями. Исследования, проведенные в отделении реабилитации репродуктивной функции женщин Института педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины под руководством проф. Л.И. Иванюты, выявили инфицированность золотистым стафилококком у 33,3%, кишечной палочкой — у 20,8%, хламидиями — у 24,8%, уреа-плазмой — у 12,4%, гарднереллами — у 17,4%, вирусом генитального герпеса и цитомегаловирусом — у 13,4% женщин, обратившихся по поводу бесплодия. Причем в 74,5% случаев микрофлора выделялась в виде 3-4-компонентных ассоциаций.

По результатам наших исследований, заболевания, передающиеся половым путем (ЗППП), отмечались у 67,5% пациенток. Самой частой инфекцией оказалась хламидийная (80,14%), на втором месте были уреаплазма и микоплазма (43,15%), на третьем — гонорея (10,96%). Однократно перенесли и лечились по поводу ЗППП 69,9% пациенток, двукратно — 23,97%, трехкратно — 6,16%.

Таким образом, полученные результаты позволяют сделать вывод, что в развитии бесплодия ЗППП имеют немаловажное значение.

Вопрос о терапии бесплодия, вызванного инфекционными процессами, решается после комплексного обследования обоих супругов. Поскольку у каждого супруга может быть выявлено несколько инфекций, вызывающих нарушение репродуктивной функции, то лечение начинают с причины, имеющей первостепенное значение.

Медикаментозное лечение:

1. Антибактериальная терапия (введение антибиотиков широкого спектра действия с учетом чувствительности к той или иной инфекции).

После окончания курса антибактериальной терапии с целью контроля излеченности проводится повторное обследование на УГИ.

2. Немедикаментозное лечение:

2.1. Физиотерапия. Выбор метода лечения и количество процедур зависит от клинической формы заболевания и задач, решаемых в процессе дальнейшего лечения.

2.2. Эфферентные методы лечения (плазмаферез, эндоваскулярное лазерное облучение крови, озонотерапия). Цель терапии: устранение эндотоксикоза, улучшение микроциркуляции в сосудистом бассейне малого таза, улучшение реологических свойств крови, бактерицидное, иммуномоделирующее действие.

2.3. Фитотерапия.

При выявлении спаечного процесса в малом тазу или непроходимости маточных труб вследствие перенесенного воспалительного процесса дальнейшая терапия направлена на коррекцию патологических изменений органов малого таза во время лапаро- и гистероскопии. При лапароскопии производят:

— разделение спаек и восстановление проходимости маточных труб.

При необходимости:

- термодеструкцию очагов эндометриоза;
- консервативную миомэктомию;
- удаление кист и кистом яичников;
- коррекцию аномалий развития;
- биопсию, термокаутеризацию и клиновидную резекцию яичников.

Если восстановить проходимость маточных труб не представляется возможным, следует производить сальпингоэктомию. При гистероскопии осуществляют:

- оценку состояния полости матки и устьев маточных труб;
- оценку состояния эндометрия с его последующей биопсией или тотальным диагностическим выскабливанием по показаниям;
- прицельное удаление полипов эндометрия;
- разделение внутриматочных синехий;
- коррекцию аномалий развития (разделение внутриматочных перегородок);
- резекцию субмукозных миоматозных узлов;
- удаление инородных тел.

Дополнительное обследование проводится с целью оценки результатов эндоскопических операций и восстановительного лечения. Результаты проведенного обследования позволяют наметить дальнейшую тактику ведения больных.

Дополнительное обследование включает контрольную гистеросальпингографию через 2 месяца после окончания восстановительного лечения, когда заканчивается период последствий процедур. Она является доступным амбулаторным методом исследования, позволяющим оценить эффективность ранее проведенного лечения у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием, а также после консервативных миомэктомий со вскрытием полости матки, разделения внутриматочных синехий и внутриматочных перегородок. При отсутствии положительного эффекта от проведенного лечения и сохраняющемся нарушении проходимости маточных труб у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием повторное эндоскопическое лечение или физиотерапия бесперспективны. Пациенткам должно быть рекомендовано экстракорпоральное оплодотворение как самый эффективный метод данной клинической ситуации.

Профилактика бесплодия направлена на раннее, начиная с детского и подросткового возраста, выявление и устранение его возможных причин. Она должна быть комплексной и строиться с учетом всех факторов риска.

Проведенные исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. Воспалительные заболевания гениталий и особенно ЗППП являются ведущим фактором нарушения репродуктивной функции, формирования и женского, и мужского бесплодия.
2. В структуре женского бесплодия лидирует трубно-перитонеальная форма, которая является следствием перенесенных воспалительных заболеваний органов малого таза.
3. Установлено, что среди инфекционных факторов, индуцирующих бесплодие у супружеских пар в настоящее время, в 60-80% выявляются хламидии, нередко в сочетании с другими микроорганизмами.
4. При выявлении урогенитальной инфекции антибактериальную терапию следует назначать только с учетом чувствительности к антибиотикам.
5. При обнаружении нарушения проходимости маточных труб вследствие перенесенного воспалительного процесса показано только оперативное лечение, предпочтительно лапароскопическим доступом.

Акунц К.Б. Негонококковые урогенитальные инфекции при бесплодии в браке // Пути развития соврем, гинекологии: Тез. докл. — М., 1995. — 51 с.

Воропаева С.Д. Хламидийная инфекция и бесплодие // Проблемы репродукции. — 1996. — № 2. — С. 21-24.

Выявление спектра вирусно-бактериальных факторов, индуцирующих бесплодие у' супружеских пар / Н.Д. Львов, Т.А. Гасанова, И.В. Зорина и др. // Вопр. вирусологии. — 1995. — № 6. — С. 282-287.

Гладчук І.З., Шитова А.В. Оперативна лапароскопія в лікуванні безплідних хворих з дистальними оклюзіями // Український журнал малоін-вазивної та ендоскопічної хірургії. —1999. — № 1 (3). — С. 32-34.

Гойда Н.Г., Жилка Н.Я. Становище жінки-матері в Україні // Материнство — величайший подвиг: Сб. статей. — Донецк: ООО «Альматео», 2003. — С 61-73.

Грищенко В.И. Женское бесплодие // Репродуктивное здоровье (руководство для врачей) — К.: ИЦ «Семья», 1999. — С. 49-57.

Диагностика и терапия трубно-перитонеального фактора бесплодия у женщин / А.С. Гасиаров, А.А. Осенин, И.Б. Цраева, СБ. Яшкулова // Акушерство и гинекология. — 1997. — № 3. — С. 20-22.

Іванюта Л.І. Репродуктивне здоров'я і неплідність // Мистецтво лікування. — 2004. — № 4. — С, 26-30.

Кващенко В.П., Демина Т.Н., Адамова Г.М. Проблема сохранения репродуктивного здоровья женщины — основная цель работы служб планирования семьи // Материнство — величайший подвиг: Сб. статей. — Донецк: ООО «Альматео», 2003. — С. 92-104.

Мавров Г.И. Венерические инфекции и бесплодие в браке: взаимосвязь хмедицинских и социальных проблем // Харьковский мед. журнал. — 1996. — №3. —С. 63-65.

Максименко С.Д., Ильченко О.І., Стру.ченська ОМ. Соціально-психо-логічний аспект проблеми збереження генофонду популяції нації українців // Бесплодие: вспомогательные репродуктивные технологии 2000: Сб. науч. трудов симпозиума с международным участием. — К.: Ин-т репродуктивной медицины УАННП, 1999. — С. 164-167.

Пірогова В.І., Коник А.П., Хурані Лубни. Репродуктивна функція жінок при хронічному перебігу змішаної хламідійної інфекції /,' Бесплодие: вспомогательные репродуктивные технологии 2000: Сб. науч. трудов симпозиума с международным участием. — К.: Ин-т репродуктивной медицины УАННП, 1999. — С.171-174.

Іванюта Л.І., Веліс Н.І., Ракша І.І. та ін. Поетапне обстеження та лікування поєднаних форм неплідності: 36. наук, праць Асоціації акушерів-гінекологів України. — К.: «Фенікс», 2001. — С 295-298.

Юзько ОМ., Юзько ТА., Польова СП. та ін. Реабілітація репродуктивної функції після лапароскопічних реконструктивно-пластичних операцій на маткових трубах при безплідді: 36. наук, праць Асоціації акушерів-гінекологів України. — К.: Інтермед, 2003. — С. 347-352.

Региональная программа выхода из демографического кризиса «Репродуктивное здоровье населения Донбасса: проблемы и пути решения» / В.Ф. Янукович, В.Н. Казаков, А.Н. Орда и др. // Медико-социальные проблемы семьи. — 2001. — Т. 6, № 2. — С. 3-14.

Акимова И.К., Попова М.В., Луцик В.В. и др. Роль специализированных отделений в лечении бесплодия у супружеских пар: 36. наук, праць асоціації акушерів гінекологів України. — К.: Інтермед, 2003. — С. 8-10.

Рубан В.И., Ильченко ОМ. Психобиотика репродуктивного здоровья // Бесплодие: вспомогательные репродуктивные технологии 2000. / Сб. науч. трудов симпозиума с международным участием. — К.: Ин-т репродуктивной медицины УАННП, 1999. — С. 174-178.

Соболев Р.В., Холодкова О.Л. Інфікованість подружніх пар, що звертаються для лікування безпліддя, засобами допоміжної репродукції // Бесплодие: вспомогательные репродуктивные технологии 2000: Сб. науч. трудов симпозиума с международным участием. — К.: Ин-т репродуктивной медицины УАННП, 1999. - С, 65-67.

Талабишка В.И. Восстановление репродуктивной функции женщин в условиях городского кабинета «Брак и семья» // Бесплодие: вспомогательные репродуктивные технологии 2000: Сб. науч. трудов симпозиума с международным участием. — К.: Ин-т репродуктивной медицины УАННП, 1999. - С. 71-73.

Терешина А.Т. Хламидийная инфекция в структуре бесплодного брака. — Пятигорск, 1995. — С. 46-63.

Predicting the pregnancy outcome in patients treated for hydrosalpinx: a prospective study / M.E. Boer-Meisel, E.R. Veide, J.D.F. Habbema, J.W.P.F. Kardaun // Fertil. And Steril. — 1986. — Vol. 45, N 1. — P. 23-29.

Recovery of chlamydia trachomatis from the endometria of women with nexplained infertility / L. Fedele, B. Acaia, O. Ricciardiello et all. // J. Re-prod. Med. - 1989. - Vol. 34, N 6. — P. 393-396.

ГЛАВА 16

ИНФЕКЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ, ОГРАНИЧИВАЮЩИЕ ПОКАЗАНИЯ К ВСПОМОГАТЕЛЬНЫМ РЕПРОДУКТИВНЫМ ТЕХНОЛОГИЯМ (ВРТ)

Я. Д. Гюльмамедова

Врачи-репродуктологи отлично знают о патогенности гениталь-ных инфекций как у мужчин, так и у женщин, а также о печальных последствиях влияния патогенных микроорганизмов на результаты лечения методами ВРТ. И в то же время гинекологи, даже посвятившие себя проблемам бесплодного брака, не всегда осознают важность этих факторов, и очень часто не уделяют должного внимания поиску скрытых инфекций.

Каковы причины этой проблемы? Какие преимущества дает ре-продуктологам получение новых знаний в области инфектологии? Каким образом мы можем изменить сложившуюся ситуацию?

Этим трем вопросам посвящена данная глава.

ВЛИЯНИЕ ГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ МЕТОДАМИ ВРТ

Лечение методами ВРТ предусматривает введение в полость матки женщины мужских гамет при внутриматочных инсеминациях и одного или нескольких эмбрионов после оплодотворения ооцитов *in vitro* специально подготовленной спермой при экстра-

корпоральном оплодотворении. Наружные и внутренние половые органы должны быть подготовлены к этим манипуляциям. При этом генитальные и TORCH-инфекции должны быть абсолютно исключены.

Задачи инфектологического обследования бесплодной пары перед ВРТ:

— исключить препятствующие оплодотворению и имплантации причины инфекционного генеза;

— исключить наступление беременности на фоне генитальной инфекции;

— не ставить под угрозу жизнь плода и матери;

— не допустить рождение инфицированного ребенка у инфицированной матери;

— не допустить распространение вагинальной или Бульварной инфекции во внутренние половые органы;

— не распространять половым путем не генитальные инфекции (например гепатит В).

Инфекционные факторы, наличие которых чаще всего сказывается отрицательно на результатах лечения методами ВРТ:

1) вагинальные инфекции — бактериальные вагинозы, вагиниты микоплазменной и трихомонадной этиологии;

2) цервикальные инфекции, вызванные стрептококками, энтеробактериями, анаэробами, хламидиями, гонококками, папиллома-вирусом человека;

3) тазовые инфекции — в частности, эндометриты или сальпингиты, которые чаще всего вызывают хламидии трахоматис, гонококки, трихомонады, анаэробные или аэробные бактерии;

4) изъязвление вульвы при инфицировании вирусом простого герпеса и папиллома-вирусом человека.

Основные патогенетические механизмы отрицательного влияния патогенных микроорганизмов:

— выброс бактериальных эндотоксинов или протеаз;

— синергизм аэро- и анаэробов (*E.coli*, стрептококк, бактероид),

— патогенность флоры при бактериальном вагинозе (гарднерелла, микоплазма, анаэробы);

— факторы риска, повышающие агрессивность флоры (ранимость, хрупкость шейки матки, воспалительный процесс, хирургические и диагностические вмешательства);

— патогенность внутриклеточных бактерий (хламидия, гонококк);

— риск затяжной, пролонгированной воспалительной реакции;

— риск персистирующей инфекции (хламидия).

Механизмы влияния инфекционных факторов на оплодотворение *in vitro*, имплантацию и беременность:

- развитие эндометрита путем переноса вагинальных микроорганизмов в полость матки;
- загрязнение среды оплодотворения;
- взаимодействие воспалительных иммунных факторов, связанных с инфекционными агентами с факторами, обеспечивающими имплантацию (факторы роста, цитокины, протеины стресса),

Под влиянием инфекционных факторов на беременность, полученную после лечения методами ВРТ, возможны следующие исходы:

- самопроизвольный аборт, преждевременные роды, задержка внутриутробного развития плода;
- интра- и постнатальная инфекция новорожденного стрептококками группы В, *Haemophilus influenzae*, кишечной палочкой группы К, аэро- и анаэробной инфекцией.

Кроме того, инфекционные факторы играют роль кофакторов передачи и распространения вируса иммунодефицита человека, усиливают онкогенность вируса простого герпеса и папиллома-вируса.

Диагностика

Обследование на вагинальные инфекции должно быть произведено за 2-3 месяца до лечения методами ВРТ, чтобы был запас времени для антибактериальной терапии. Необходимо выявить и исключить инфекционные факторы и воспалительные процессы. Важно не допустить диссеминации инфекционных факторов во внутренние половые органы, распространения инфекции и активации провоспалительных цитокинов в эндометрии.

Диагностика инфекционных факторов может быть как прямой (выявление инфекционных агентов в выделениях из влагалища, шейки матки, труб, перитонеальной жидкости), так и не прямой (серологической).

Прямая, непосредственная диагностика

Что мы ищем в вагинальном секрете и соскобе из цервикального канала:

- возбудителей заболеваний, передающихся половым путем (ЗППП), — трихомонады, хламидии, гонококки, вирус герпеса, папиллома-вирус;

— инфекции, сопровождаемые нарушением равновесия вагинальной флоры (бактериальный вагиноз) и способные вызвать воспалительные процессы внутренних половых органов.

В перечень обследования обязательно должны входить:

- микроскопия вагинального мазка, окрашенного по Граму;
- цитологическое исследование соскоба шейки матки и цервикального канала;
- бактериальный посев из шейки матки, влагалища, уретры на аэробную и анаэробную инфекцию.

Необходимо, чтобы эти исследования были выполнены на высоком лабораторном уровне с учетом pH влагалищной среды, признаков воспаления, равновесия влагалищной флоры и количества выделенной флоры. Наибольшей чувствительностью по определению конкретных отдельных возбудителей обладает метод молекулярной гибридизации и полимеразной цепной реакции (ГЦР).

Интерпретация результатов исследования вагинального секрета должна зависеть от равновесия (сбалансированности влагалищной экосистемы) и частного случая каждой пациентки (возраст, гормональный фон, инфектологический анамнез, предыдущее лечение).

Лечение

У женщин, планирующих лечение методом ВРТ, лечение вагинитов (особенно сочетающихся с цервицитами), эндогенной инфекции должно быть радикальным, и восстановление равновесия вагинального биотопа должно быть более полным, чем у женщин, не планирующих эти методы лечения. Нужно избегать ситуаций, когда лечение плохо адаптированными антибиотиками приводит к доминированию микроорганизмов, более патогенных, чем первичная флора.

Методы непрямой серологической диагностики позволяют получить информацию о состоянии гуморального иммунитета к некоторым инфекционным агентам, способным вызвать распространение инфекции во внутренних половых органах, инфицирование эмбриона, нанести вред здоровью будущей матери, снизить жизнеспособность эмбриона или инфицировать плод. Перед проведением инсеминации спермой мужа или донора (ИСМ, ИСД), экстракорпорального оплодотворения с переносом эмбрионов (ЭКО-ПЭ) необходимо обследовать супружескую пару на гепатит В, С, ВИЧ и сифилис. В странах Западной Европы супружеские пары перед проведением лечения методами ВРТ в обязательном порядке обследо-

дуются на токсоплазмоз, краснуху, герпес, цитомегаловирус. При отрицательных результатах очень часто рекомендуют вакцинацию. В биоэтических законах большинства стран перед проведением ВРТ необходимо серологическое обследование на хламидиоз. Это исследование дает информацию о предыдущем контакте пациентки с бактериями, потенциально способными вызвать трубное бесплодие, внематочную беременность, отсутствие имплантации при

ЭКО.

У мужчин инфектологическое обследование перед ВРТ имеет цель выявить бактериальную или вирусную инфекцию, чтобы исключить контаминацию спермы на всех этапах ВРТ.

Уровни влияния инфекции генитального аппарата мужчины на фертильность пары:

- непосредственное воздействие патогенных микроорганизмов на сперматозоиды;
- действие лейкоцитов воспалительной реакции половых органов на сперматозоиды;
- окклюзия семявыводящих путей;
- трансмиссия патогенных микроорганизмов в яйцеклетки партнерши.

Инфицирование мочеполовых органов является основной причиной при нарушении сперматогенеза у второй этиологической группы мужского бесплодия. Диагностика этой патологии достаточно сложна, так как чаще всего мужское бесплодие выявляется через достаточно большой промежуток времени после острой фазы инфекции и установить этиологический инфекционный агент трудно, иногда невозможно.

Мужские инфекции, угрожающие развитием бесплодия:

1. Острые — влияние на фертильность острого инфекционного процесса осуществляется по причине изменения состава семенной плазмы. Изменение состава семенной плазмы в свою очередь вызвано микроорганизмами, лейкоцитами, антиспермальными антителами.

Повреждение эпителия на уровне эпидидимуса очень редко компенсируется репаративной мультипликацией клеток, потому что репаративная активность этих клеток прекращается после пубертатного возраста.

Повреждение эпителия нарушает секрецию и реабсорбцию семенной жидкости, что приводит к олигозооспермии тяжелой степени. В то же время на уровне семенных пузырьков и предстательной железы эпителий способен нормально регенерировать после инфекции.

Наличие микроорганизмов в эякуляте ставит проблему интерпретации результатов обследования, так как *in vivo* не доказано вредного воздействия микроорганизмов на сперматозоиды. В то же время наличие лейкоцитов воспалительной реакции вызывает глубокие нарушения в сперматозоидах посредством воздействия активных дериватов кислорода. Свободные радикалы вызывают перекисное окисление ненасыщенных липидов мембран сперматозоидов. Наличие макрофагов в сперме подтверждает развивающийся инфекционный процесс. Доказано, что наличие лейкоцитов уменьшает способность сперматозоидов проникать в яйцеклетку, лишенную блестящей оболочки. Антиспермальные антитела чаще выявляются в популяции мужчин с осложненным инфектологическим анамнезом.

2. Хронические — при хронических воспалительных заболеваниях бактериальные токсины, цитокины вызывают склероз половых путей. Фиброз является причиной обструкции семенных канальцев или стаза, что уменьшает число, подвижность, жизнеспособность сперматозоидов в эякуляте (олигоастенозооспермия, некрозооспермия).

Инфекционные микроорганизмы провоцируют повреждение тканей (эпителий и нижележащие ткани) непосредственно или с помощью продуктов их жизнедеятельности. Результатом воспалительной реакции является также выброс большого количества цитокинов активированными лейкоцитами. Свободные радикалы перекисного окисления, выделяющиеся из активированных лейкоцитов, в наше время рассматриваются как источник повреждения мембраны и ядра сперматозоидов. Свободные радикалы повреждают также все клетки эпителия различных отделов гени-тального аппарата мужчин. Однако необходимо уточнить, что не все воспалительные процессы имеют инфекционную причину.

Диагностика инфекционного фактора у мужчин, включенных в программу ВРТ

У 20-25% мужчин с нарушением фертильности спермы при подготовке к лечению методами ВРТ в анамнезе имеются воспалительные заболевания половых органов (эпидидимит, орхит, простатит, уретрит). В действительности эти цифры значительно занижены, так как 40% уретритов и эпидидимитов хламидийной этиологии протекают асимптомно. Подробный опрос пациентов о воспалительных заболеваниях, о других причинах хронического воспаления (курение, алкоголизм, токсикомания) позволяют луч-

ше оценить роль инфекционного фактора в бесплодии данной пары. Непрямые признаки инфекции можно выявить при классическом исследовании спермы: изменение объема и pH спермы, подвижности и жизнеспособности сперматозоидов, наличие антиспермальных антител.

Бактериологический посев спермы должен производиться сразу после ее разжижения на специальные культуральные среды для выявления аэробных и анаэробных микроорганизмов, а также на специальные питательные среды для выявления микоплазмы, гонококков, трихомонад и кандид. Обязательным является диагностика хламидиоза путем ПЦР,

Наиболее часто встречающиеся инфекционные агенты:

— кишечная палочка — является причиной хронического простатита, реже возможно асимптоматическое носительство;

— другие грамотрицательные бактерии — *Proteus*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Haemophilus*;

— грамположительные бактерии — золотистый стафилококк, гемолитический стрептококк групп А, В, С или G;

— инфекционный процесс, вызванный хламидиями, чаще всего характеризуется асимптоматическим течением (уретриты, эпидидимиты, простатовезикулиты), что нарушает фертильность мужчины на различных уровнях (олигозооспермия вследствие нарушения проходимости семявыносящих путей; воспалительные повреждения эпидидимуса приводят к нарушению качества движения сперматозоидов). *In vitro* и *in vivo* доказано, что адгезия хламидий на плазматической мембране сперматозоидов играет большую роль в распространении инфекции во внутренние половые органы женщины, а также в яйцеклетку. Хламидий сохраняют свою жизнеспособность и патогенные свойства при криоконсервации спермы;

— изолированная *Ureaplasma urealyticum* выявляется у 30% бесплодных мужчин. Часто проявлением этой инфекции у мужчин является нарушение подвижности сперматозоидов.

Серологическое обследование мужчин и женщин перед проведением ВРТ является аналогичным.

ЛЕЧЕНИЕ IN VIVO? ЛЕЧЕНИЕ IN VITRO

Методы подготовки спермы для ВРТ способны значительно уменьшить риск инфицирования и оксидации. Техники селекции сперматозоидов, особенно использующие градиент плотности, значительно уменьшают концентрацию патогенных микроорганизмов. Немедленное разведение эякулята белковой средой умень-

шает концентрацию антиспермальных антител в вариабельной степени. Среды для культивации содержат антибиотики, позволяющие избежать контаминации эмбрионов. Эти антибиотики в питательных средах находятся в концентрациях, не влияющих на развитие эмбриона. Некоторые антиоксиданты используются для разжижения спермы и служат для приготовления градиента плотности, при выраженной лейкоцитоспермии.

При проведении ИКСИ, из-за слишком маленького количества сперматозоидов, не всегда возможно применять все эти методы вследствие токсичности, которую они могут представлять для ооцита. Для более эффективного и с наименьшими отрицательными последствиями назначения антибиотиков в этой отрасли между клиницистами, биологами и микробиологами должны существовать очень тесное сотрудничество и взаимопонимание.

Инфекционные факторы, ограничивающие показания к ЭКО и ИСМ

Санитарные нормы, биоэтические законы регламентируют обследование перед проведением лечения бесплодия супружеской пары методами ВРТ, чтобы избежать риска инфицирования других пар, персонала, новорожденного. Эти биологические маркеры инфекции следующие:

- ВИЧ1;
- ВИЧ 2;
- вирус гепатита В и С;
- сифилис у обоих членов семьи.

Эти исследования необходимо проводить перед первой попыткой, а также перед последующими попытками, если после последнего исследования прошло более 12 месяцев.

Что касается ВИЧ-инфекции, то во Франции, например, супружеские пары с этой инфекцией включаются в протокол ВРТ только в порядке исключения.

ВИЧ и ВРТ. Большинство репродуктологов сталкиваются с проблемой, когда серодискордантные по наличию ВИЧ пары консультируются по вопросам бесплодия. Semprini и др. опубликовали в 1997 году в *Lancet* результаты более **1000** искусственных инсеминаций спермой мужа у серодискордантных пар и рождение 250 здоровых новорожденных. Команда, руководимая Marina и др., опубликовала в «*Fertility and Sterility*» результаты 101 искусственной инсеминации, 31 беременности, 28 родов. Эти две команды применяют следующую тактику: исследование спермы на ВИЧ методом

ПЦР перед попыткой ВРТ; ИСМ допустима только при отрицательных результатах. Не описано ни одного случая трансмиссии ВИЧ женщинам, которым была произведена инсеминация, или их детям. Команда Marina и др., начиная с 1998 года, публикует в журнале «Human Reproduction» данные о первой беременности после ИКСИ у серодискордантной пары по ВИЧ. Сперма была промыта путем центрифугирования и селекционирована с помощью градиента *purisperm* и разделена на 2 части. Первый образец криокон-сервирован для последующей процедуры РІКСИ. Второй образец был исследован на ВИЧ методом ПЦР. Эти две команды доказали возможность выполнять ЭКО ПЭ и ИКСИ у серодискордантных по ВИЧ пар в случае неудачи или противопоказаний к ИСМ.

Гепатит С и ВРТ. Распространенность гепатита С составляет около 1% в общей популяции. Это заболевание вызывается РНК-содержащим вирусом. Риск полового пути передачи остается дис-кутабельным. Материнско-фетальная передача этого заболевания крайне редка и составляет около 3%, но возрастает до 20% при сочетании с ВИЧ. Осложнения при беременности или фетопатии у беременных с гепатитом С практически равны 0. Однако отдаленные результаты развития детей от женщин, инфицированных вирусом гепатита С, на данный момент неизвестны. Наконец, вирус гепатита С не способен интегрироваться в геном из-за отсутствия инверсированной транскриптазы.

Трансмиссия гепатита С в процессе ВРТ от больного отца мало-вероятна. Однако отсутствие вакцинации представляет риск для персонала лаборатории. Теоретически существует риск передачи вируса другим парам, проходящим лечение в одно и то же время в одной лаборатории. Вот почему обследование на гепатит С необходимо перед проведением ВРТ, и предварительно нужно лечить активную форму заболевания. Лечение методом ВРТ при активной форме заболевания возможно только в исследовательских протоколах с наличием специальных разрешений.

Гепатит В и ВРТ. Возбудитель — ДНК-содержащий вирус. Контагиозность очень высока и широко известна трансмиссия со спермой. Это представляет реальную проблему для санитарной безопасности в лаборатории. Активность вируса может быть оценена с использованием ПЦР-анализа. Вирус гепатита обладает способностью интегрироваться в геном сперматозоидов, так как у него есть фермент-инверсионная транскриптаза ДНК-полимераза. Выявление гепатита В и вакцинация окружающих необходимы. Если мать вакцинирована, ВРТ можно проводить без риска для ребенка. Если мать хроническая носительница вируса гепатита В, транс-

миссия плоду возможна в 10-90% случаев в зависимости от активности заболевания. Во всех случаях вакцинация новорожденного необходима. Описаны случаи, когда мутировавший вирус устойчив к вакцинации.

Итак, гепатиты В и С не являются абсолютным противопоказанием к ВРТ. Однако существуют реальный контагиозный риск и угроза инфицирования эмбриологической лаборатории. Будущее детей непредвиденное и неизвестное. Необходимо наиболее полно информировать об этом супружеские пары. При отрицательных результатах ГЩР возможно проводить ВРТ без риска. Относительно других гепатитов (А, Д, Е, G): они встречаются редко и характеризуются острым течением и не угрожают хронизации процесса.

Несмотря на некоторое различие в этиологии различных инфекционных заболеваний и их клинических проявлений, характер воздействия патогенных возбудителей на процесс оплодотворения, течение беременности и развитие плода имеет общие особенности, что выражается в неэффективности лечения методом ЭКО-ПЭ, ранних и поздних самопроизвольных абортов, задержке внутриутробного развития плода, поражении ЦНС, органа зрения, ретикулоэндотелиальной системы.

Все это диктует необходимость оценки инфекционного статуса супружеской пары перед началом реализации программы ЭКО и ПЭ, разработки адекватных схем их подготовки и динамического инфекционного контроля в процессе проведения программы ЭКО-ПЭ и наступившей беременности.

Хорошо известно влияние острого инфекционного процесса на наступление и течение беременности, на состояние плода, а затем и родившегося ребенка. Это ставит клиницистов перед необходимостью выбора тактики ведения этапов программы.

Основные принципиальные положения этой тактики:

1. Обязательное предварительное обследование супружеской пары на наличие ЗППП и инфекций TORCH-комплекса.
2. Предварительное (до начала реализации программы) лечение инфекции, выявленной у супружеской пары.
3. Выбор времени реализации программы в «спокойный» эпидемиологический период или предварительная профилактическая подготовка пациентов.
4. Контроль активности инфекции TORCH-комплекса (по параметрам риска для данной пациентки) после окончания стимуляции и при наступлении беременности для решения вопроса о необходимости проведения профилактических мероприятий.

При выявлении инфекции TORCH-комплекса супружеской паре необходимо проконсультироваться у врача-инфекциониста, под наблюдением которого и должно осуществляться лечение. Реализацию программы ЭКО-ПЭ можно начинать лишь после контрольного анализа, свидетельствующего об отсутствии активной фазы заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

Балахонов А.В. Преодоление бесплодия. — СПб.: ООО «ЭЛБИ-СПб», 2000. — 256 с.

Долгушина Н.В., Макацария А.Д. Вирусные инфекции у беременных: Руководство для врачей. — М.: «Триада-Х», — 2004. — 144 с.

Кузьмичев Л.Н., Кулаков В.И., Киндарова Л.Б., Алексеева М.Л. Предварительное инфекционное исследование репродуктивной системы и коррекция инфекций у супружеских пар программы ЭКО-ПЭ // Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии / Под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова, Л.Н. Кузьмичева — М.: Медицинское информационное агентство, 2005.

Марков И.О. Диагностика и лечение герпетических инфекций и токсоплазмоза: Сб. статей. — К.: «АртЭк», 2002. — 192 с.

Чайка В.К., Демина Т.Н. Невынашивание беременности: проблема и тактика лечения. — Севастополь: Вебер, 2003. — 261 с.

Adjiman M. Les traitements actuels de la sterilité masculine. — Ed. John LIBBEY, 1998.

Ammar-Keskes et al. Retentissement de l'infection genitale à Chlamydiae trachomatis sur le sperme chez des hommes consultant pour infertilité du couple. — Andrologie. — 1998. — Vol 8, N 1. — P. 25-35.

DP Geyter C, De Geyter M., Benre HM. and al. Peroxidase-positive round cells and microorganisms in human semen together with antibiotic treatment adversely influence the outcome of in vitro fertilization and embryo transfer // Int. J. Androl. — 1994. — N 17. — P. 127-134.

Egbase P.E., Al-Sharpan M., Al-Othman et al. Incidence of microbial growth from the tip of the embryo transfer catheter after embryo transfer in relation to clinical pregnancy rate following IVF and embryo transfer // Hum Reprod. — 1996. — N 8. 1-P. 1687-89.

Pratlong F. Toxoplasmose et grossesse : le point sur les sérologiques // Gynecol. Obstet. Fertilité Mars. — 2002. — Vol. 30, N 3. — P. 236-243.

Mleusset R. L'inflammation de l'appareil génital masculin et reproduction traités in vivo // Andrologie. — 1998. — Vol. 8, N 3. — P. 259-268.

Noel A.M. La flore vaginale normale in infections gynécologiques. — Delcros Masson Paris, 1994. — P. 75-78.

Taylor S., Frydman R. Hystéroscopie et infection du sperme // Contracept Fertil Sex. — 1996. — N 24. — P. 549-551.

ГЛАВА 17

УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ У ДЕВОЧЕК И ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ

Л.А. Матыцина, М.Ю. Сергиенко, В.Ю. Яцеико

Воспалительные заболевания половой сферы являются одними из доминирующих в структуре гинекологической патологии девочек, влияют на состояние здоровья будущей женщины, ее детородную функцию. На фоне снижения социально-экономического уровня жизни населения, увеличения общей и гинекологической заболеваемости у девочек, снижения рождаемости, ухудшения демографической ситуации проблема воспалительных заболеваний половых органов, особенно вызванных УГИ, приобретает особую значимость. Актуальность проблемы обусловлена высокой частотой патологии, склонностью к хронизации патологического процесса, что ведет к серьезным нарушениям репродуктивного здоровья.

Наиболее часто детские гинекологи сталкиваются с воспалением наружных половых органов — вульвовагинитом. Вульвовагинит составляет от 56,2 до 84,8% гинекологической патологии, выявляемой у девочек во время профилактических медицинских осмотров. Пик заболевания приходится на возраст 3-8 лет, что обусловлено многими предрасполагающими факторами.

В нейтральном периоде развития девочки и в фазу раннего пубертата вследствие физиологической гипоэстрогении эпителий влагалища тонкий, имеет 5-8 слоев, защитные механизмы снижены.

ния и цитолиза поверхностных клеток отсутствуют. Клетки эпителия не ороговевают, не содержат гликогена, следовательно, во влагалище девочки нет условий для развития палочки Додерлейна, среда влагалища щелочная. Основным механизмом защиты — фагоцитоз полиморфно-ядерными лейкоцитами. В то же время автономные механизмы защиты (секреторный иммуноглобулин А, лизоцим, которые продуцируются эндоцервиксом шейки матки, система фагоцитоза у девочек) в этом периоде находятся в стадии становления, их защитная роль минимальная (И.Б. Вовк, 2004).

Для детского возраста характерно несовершенство общего иммунитета. Любое снижение реактивности организма, которое чаще всего возникает после какого-нибудь острого или хронического заболевания, приводит к нарушению равновесия микрофлоры влагалища, развитию воспалительного процесса. В таких условиях условно-патогенная микрофлора может приобретать патогенные свойства.

Развитию вульвовагинитов могут способствовать также эндогенные факторы: анемия, сахарный диабет, экссудативный диатез, инфекции мочевыводящих путей, энтеробиоз. Важную роль в развитии воспалительного процесса играет нарушение микрофлоры кишечника.

Вульвовагинит всегда сочетается с воспалительными заболеваниями слизистых оболочек других органов и систем, особенно респираторного, желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы. Развитию и поддержанию воспалительного процесса способствуют некоторые индивидуальные анатомические особенности: отсутствие задней спайки, низкое расположение уретры, синехии малых половых губ, аномалии наружных гениталий.

Важную роль в развитии вульвовагинита играют нарушения гигиены, термические (перегревание, переохлаждение), химические (ношение синтетического белья, средства для подмывания), механические (мастурбация) факторы.

Остановимся подробнее на характеристике микрофлоры влагалища в разные периоды полового развития.

Микробный пейзаж организма человека условно делится на две группы:

- постоянно живущие полезные агенты;
- постоянно живущие потенциально опасные или условно-патогенные микроорганизмы, при снижении иммунологической резистентности организма они становятся патогенными (Ю.А. Гуркин, 1999).

Микрофлора половых органов девочек по видовому составу соответствует тому же делению, но с одним существенным различием — постоянная вегетация лактофлоры в половом канале отсутствует. Это обусловлено низкой эндокринной функцией яичников. В период «полового покоя», в среднем до 10 лет, реакция влагалищной среды щелочная или нейтральная. Слизистая преддверия и стенок влагалища розового цвета, нежная, без макроскопически видимого секрета. В мазках определяются эпителиальные клетки в скудном количестве, мало лейкоцитов, флора кокковая в минимальном или умеренном количестве. Лактобациллы в описываемом периоде отсутствуют.

В препубертатном периоде, с повышением секреции половых гормонов, влагалище заселяется лактобактериями, количество которых значительно увеличивается в пубертатном периоде. Реакция влагалищной среды становится кислой, усиливаются физиологические пубертатные бели.

В состав лактофлоры влагалища входит 11 штаммов лактобацилл, которые составляют грамположительную палочковую флору полового канала. Доминирующим штаммом (42,9%) являются палочки Додерлейна. Роль лактофлоры многогранна. Она обеспечивает колонизационную резистентность полового канала и проявляет ферментативную функцию, обуславливающую кислую среду влагалища, пагубно действующую на патогенную флору. Часть лактобацилл является индукторами местного иммунитета.

Кокковая флора, вегетирующая в половом канале девочек, относится к условно-патогенной флоре, вместе с тем часть штаммов кокков входит в состав нормальной микрофлоры кожи, слизистых оболочек дыхательных путей, пищеварительного тракта и половых органов. Из рода стафилококков в половом канале чаще всего вегетируют золотистый стафилококк, эпидермальный стафилококк и микрококк (сапрофитный стафилококк). Из рода стрептококков: зеленающий, гемолитический стрептококк, энтерококк (фекальный стрептококк), пневмококк (стрептококк пневмонии), имеющий форму диплококка. Экологическая ниша пептострепто-кокков (анаэробные кокки) — ротовая полость, кишечник, половые органы. Биологическая особенность кокков в том, что молодые кокки интенсивно окрашиваются по Граму, а при старении они становятся грамотрицательными.

Условно-патогенная палочковая флора также вегетирует в половом канале. Она представлена дифтероидами, грамположительными палочками (род *Corynebacterium*). Некоторые виды дифтероидов

являются представителями нормальной флоры дыхательных путей, слизистых оболочек кожи, половых путей.

Enterobacteriaceae — грамотрицательные палочки: кишечная палочка, протей, энтеробактер (синегнойная палочка), клебсиелла. Они составляют значительную часть нормальной флоры кишечника, участвуют в обеспечении его нормального функционирования. Проникая за пределы своей экологической ниши, они становятся патогенной флорой.

Гарднереллы- (представители рода *Gardnerella*, вида *Gardnerella vaginalis*) — мелкие грамотрицательные палочки (могут быть в форме коккобацилл), являющиеся факультативными анаэробами. Гарднереллы обнаруживают у практически здоровых женщин с частотой от 47 до 68% , а также у девочек в возрасте от 2-х месяцев до 15 лет, не имеющих каких-либо клинических проявлений вульво-вагинита. В силу подобного феномена гарднереллы рассматривают как комменсалы (сожители) полового канала. Вопрос о патогенности гарднерелл до настоящего времени остается открытым.

Leptotrix — грамвариабельные палочки, могут иметь форму коккобацилл, являются факультативными анаэробами и вегетируют в половых путях человека. В природе являются постоянными обитателями медленно текущих вод, загрязненных стоками бумажной или молочной промышленности.

Acinetobacter — аэробные, грамотрицательные толстые короткие палочки, имеют форму диплококков, сходны в мазках с гонококками и менингококками. Среда их обитания в организме человека — кожа, слизистые оболочки, дыхательные пути, мочеполовые пути. При иммунодефицитах у детей в ассоциации с другими микроорганизмами могут вызвать сепсис.

Представление о биоценозе влагалища позволяет более точно понять основные механизмы возникновения воспалительных процессов гениталий девочек и девочек-подростков (табл. 17.1). Для изучения микроэкологии влагалища желательна комплексная оценка результатов культуральной диагностики и микроскопии мазков вагинального отделяемого. С этой целью мы предлагаем классификацию, в которой выделяются три типа влагалищного мазка: нормоциноз (I тип), промежуточный (II тип), выраженный вульвовагинит (III тип).

Воспаление проявляется экссудативными, дегенеративными, репаративными, защитными изменениями клеточного состава (табл. 17.2).

Таким образом, при изучении вагинального микроценоза у девочек и девочек-подростков диагностика должна быть клинико-

микробиологической, а среди лабораторных методов приоритет должен быть отдан цитологической диагностике.

Наиболее распространенным воспалительным заболеванием гениталий в детском возрасте является неспецифический вульвовагинит. В качестве инфекционных причинных факторов выявляются: стафилококки — эпидермальный, сапрофитный, золотистый; стрептококки — пиогенный, энтерококк, зеленящий; протей — вульгарный, мирабилис; кишечная палочка; клебсиелла; сине-гнойная палочка; микрококки.

Диагноз вульвовагинита ставится на основании анамнеза, осмотра наружных половых органов, вагиноскопии, микроскопического и бактериологического исследования отделяемого влагалища. В анамнезе необходимо обратить внимание на начало и течение данного заболевания, связь с патологическими состояниями других органов и систем, возможное наличие глистной инвазии.

Лечение вульвовагинита всегда комплексное. Основа терапии — устранение этиологического фактора: при первично-неинфекционных вульвовагинитах — инородного тела, глистной инвазии, повышение реактивности организма и т. д.; в случае инфекционных вульвовагинитов — местная или общая антимикробная терапия.

Особо необходимо остановиться на специфических вульвовагинитах у детей, вызванных инфекциями, передающимися половым путем.

Урогенитальные воспалительные заболевания на современном этапе во многих случаях утратили специфичность клинических особенностей, как утратил свою значимость постулат Р. Коха: «Один микроб — одна болезнь».

Пути передачи специфической урогенитальной инфекции различны. В подростковом возрасте, среди девушек, имеющих опыт половой жизни, возможен половой путь заражения. В более ранние возрастные периоды доминирует бытовой способ передачи инфекции (предметы обихода, места общего пользования, нарушение правил гигиены).

В России и в Украине за последние 10 лет количество больных заболеваниями, передающимися половым путем (ЗППП), увеличилось в 10 раз. Среди молодых людей в возрасте до 19 лет заболеваемость возросла более чем в 35 раз (И.И. Гребешева, 1997). По данным ВОЗ, по уровню заболеваемости ЗППП на первом месте — группа 20-24-летних, на втором — лица в возрасте 15-19 лет.

Анализ структуры гинекологической заболеваемости у девочек Донецкого региона показал неуклонный рост гинекологической патологии за последние годы. В настоящее время ее выявляют у

Окончание табл.

	2	3	4	5	6	7	8
тип	Лейкоциты	>15	> 15	> 15	>20	>20	Состояние при гонорее, трихомониазе, хламидиозе, бактериальном вагинозе, кандидозе, вульвовагините и др.
	Слизь	3	3	3	3-5	3-5	
	Эпителий	4-8	8-10	10-20	10-20	> 20	
	Флора	кокковая, смешанная, палочка					
	ДРИК*	незначительное количество					

Замечание. * — дегенеративно и реактивно измененные клетки.

Таблица 17.2. Экссудативные изменения клеток

Типы воспалительных реакций	Характерные признаки клеточного состава
Острое воспаление	Преобладают разрушенные, «голые» ядра лейкоцитов (лейкоциты преимущественно нейтрофилы)
Острое и хроническое воспаление	К нейтрофильным лейкоцитам присоединяются эозинофильные
Хронические, хламидийные инфекции и др.	Преобладают лимфоциты и макрофаги

Таблица 17.1. Биоценоз влагалища в детском и подростковом возрасте (Коршунов М.Л., 1990; в модификации Матыциной Л.А., Кузнецовой Я.И., 2004)

	Показатели	Возраст					Нозология
		1—5 лет	6-10 лет	11-15 лет	16-17 лет	Девочки-подростки, живущие половой жизнью	
	2	3	4	5	6	7	8
н	Лейкоциты	0-2	3-5	5-7	до 10	до 10	Нормальное состояние биоценоза влагалища
	Слизь	1-2	1-2	1-2	1-2	1-2	
	Эпителий	1-3	4-6	5-6	до 10	до 10	
	Флора	кокковая +		смеш.	палочка		
	ДРИК*	незначительное количество					
п	Лейкоциты	7-10	10-15	10-15	до 15	до 15	Состояние при неспецифическом вульвовагините
	Слизь	3	3	3	3-4	3-4	
	Эпителий	3-4	4-5	5-6	до 10	до 10	
	Флора	кокковая, смешанная, палочка					
	ДРИК*	незначительное количество					

-----Глава 11-----

каждой третьей девочки-подростка. Тенденция к росту гинекологической заболеваемости, в том числе УГИ, отмечается повсеместно,

В структуре гинекологической заболеваемости среди девочек и девочек-подростков воспалительные заболевания наружных и внутренних гениталий занимают первое место (50,5%). На фоне тотальной бесконтрольной антибиотикотерапии они зачастую имеют стертую клиническую картину и рецидивирующее течение. Заметное место в этиологии воспаления стали занимать хламидии, мико-плазмы, уреаплазмы, гарднереллы, вирусы.

Анализ структуры гинекологической патологии девочек и девочек-подростков, находившихся на лечении в отделении детской подростковой гинекологии ДРЦОМД, показал, что за период с 1999 по 2003 год в отделении пролечено 4610 пациенток, из них с воспалительными заболеваниями гениталий (ВЗГ) — 2082 (45%). Удельный вес этой патологии имеет устойчивую тенденцию к росту, за последние 10 лет зарегистрировано ее увеличение более чем в 2 раза (табл. 17.3),

Самым распространенным ЗППП в настоящее время является хламидиоз. И тут мы сразу сталкиваемся с противоречием: в главе, посвященной детям, говорим о половом пути передачи инфекции. Возможно, поэтому длительное время опровергалось существование «детского хламидиоза». Однако в печати одно за другим стали появляться сообщения о том, что у девочек с хроническим вульвовагинитом при использовании высокочувствительной и специфич-

Таблица 17.3. Структура гинекологической заболеваемости по стационару

Нозологические единицы	1996 г. %	1998 г. %	2000 г. %	2002 г. %	2004 г. %
Воспалительные заболевания гениталий	50,5	57,1	54,6	61,1	62,5
Ювенильные маточные кровотечения	11,3	10,7	14,8	9,3	10,1
Другие нарушения менструального цикла	25	22,5	26,9	24,3	24,0
Кисты яичников	5	5,2	5,7	5,3	4,7
Травмы	2,08	1,9	1,3	0,8	0,9

ческой ПЦР во влагалище и цервикальном канале обнаружены инфекционные агенты, вызывающие ЗППП. По данным О.В. Ромашенко (1998), мочеполовой хламидиоз выявляют у 32,7% девочек в возрасте от 13 до 18 лет.

В структуре гинекологической заболеваемости девочек, находившихся на лечении в отделении детской подростковой гинекологии ДРЦОМД с 1999 по 2003 год, удельный вес воспалительных заболеваний гениталий хламидийной этиологии составил 14,5% (**301** случай). В 51% случаев хламидиоз встречался как моноинфекция, в остальных — выявлены микробные ассоциации. Смешанная инфекция была обусловлена сочетанием: хламидки + уреаплазма; хламидии + гарднереллы; хламидии + кишечная палочка; хламидии + стафилококк; хламидии + гарднереллы + уреаплазма; хламидии + гарднереллы + кандида; хламидии + гарднерелла + стафилококк. Наличие микробных ассоциаций способствует не только лучшей адаптации хламидии к внутриклеточному паразитированию, но и усиливает патогенные свойства каждого из сочленов этой ассоциации, что приводит к усилению сопротивляемости микроорганизмов к внешним вредным воздействиям, в том числе к антибиотикам.

В наших наблюдениях частота возникновения хламидийной инфекции увеличивалась с возрастом пациенток и чаще диагностировалась у девочек старше 13 лет. В процентном соотношении выявляемость урогенитального хламидиоза распределялась следующим образом: от 13 до 15 лет — наиболее часто (в 70%), а в возрасте менее 13 и старше 15 лет — значительно реже (11% и 18% соответственно). Пик заболеваемости приходился на возраст 15 лет.

Хламидийная инфекция приводила к различным осложнениям со стороны внутренних гениталий. В наших наблюдениях в 83% случаев хламидиоз носил осложненный характер: хронические заболевания внутренних гениталий, ретенционные кисты яичников, нарушения менструального цикла, в том числе пубертатные маточные кровотечения.

Хламидии — это облигатные внутриклеточные паразиты с уникальным циклом развития. Основой цикла развития хламидии является закономерная смена вегетативных репродуцирующих неинфекционных клеток (ретикулярных телец — РТ) спороподобными инфекционными клетками (элементарными тельцами — ЭТ). Промежуточные формы, выделяемые в цикле развития, определяются как промежуточные тельца (ПТ), они образуются на двух стадиях цикла развития хламидии: на ранней, при преобразовании ЭТ в РТ, и на поздней, при реорганизации РТ в ЭТ.

Антибиотики практически не действуют на инфекционные ЭТ, в то время как РТ высокочувствительны к ним. При неблагоприятных условиях на этапе функционирования РТ могут образоваться так называемые L-формы. Такая трансформация возникает при использовании малых доз и непродолжительных курсов антибактериальных препаратов с антихламидийной активностью, инертных в отношении к хламидиям антибиотиков (пенициллина) и сульфаниламидов, при дисбактериозе кишечника и снижении иммунитета. Это может явиться основой персистенции хламидийной инфекции. Все изложенное необходимо учитывать при диагностике и лечении урогенитального хламидиоза.

Среди нескольких видов хламидий в основном *Ch1. trachomatis* вызывает развитие урогенитальной патологии. Существуют следующие пути заражения урогенитальным хламидиозом: трансплацентарный, контактный и половой.

Инфицирование новорожденных зависит от длительности безводного периода и способа родоразрешения, при аспирации околоплодных вод и длительном контакте слизистых оболочек с инфицированной средой. Инфицирование хламидиями может происходить антенатально и во время родов и зависит от локализации и выраженности хламидийного воспалительного процесса у женщины. При его локализации в области шейки матки заражение плода происходит интранатально, а при поражении труб, эндометрия, децидуальной оболочки — антенатально в результате аспирации или попадания возбудителя на слизистые оболочки, в том числе вульвы, уретры.

Примерно у 50-75% детей, рожденных от инфицированных матерей, развивается поражение одного или нескольких органов. Как правило, развитие хламидиоза у новорожденных во влагалище и прямой кишке протекает бессимптомно, у 15% детей, рожденных от инфицированных матерей, обнаруживают субклинически протекающую инфекцию. Мы часто сталкиваемся с тем, что на консультацию к детскому гинекологу направляют девочек в возрасте до 3-4-х лет, получавших или получающих лечение по поводу инфекции мочевыводящих путей. Иногда к моменту обращения они уже прошли не один курс антибиотикотерапии, в том числе препаратами пенициллинового ряда, которые способствуют образованию L-форм хламидий. У таких пациенток не всегда имеется клиническая картина вульвовагинита, но при сборе анамнеза можно найти подтверждение наличия хронического воспалительного процесса влагалища и вульвы (периодическую гиперемию, высыпания, дискомфорт при мочеиспускании, выделения на белье; при

этом мамы лечили детей самостоятельно, не обращаясь к гинекологу). Помня о том, что хламидии поражают урогенитальный тракт, рекомендуем пройти обследование. У каждой 4-5-й девочки подтверждается наличие хламидийной инфекции.

Вторым путем заражения хламидиозом является бытовой (при использовании общих предметов туалета, постели и т. п.). При обследовании родителей девочек с урогенитальным хламидиозом в 75% инфекция обнаруживается у отцов и в 90% — у матерей (Э.Б. Яковлева, 1995). Около 30-35% детей в семьях, где родители больны урогенитальным хламидиозом, переносят хламидийную инфекцию. В настоящее время введен термин «семейный хламидиоз», поскольку обследование семьи позволяет выявить инфицирование не только детей и их родителей, но и родственников двух-трех поколений.

Инфицированность хламидиями увеличивается с возрастом ребенка, что может быть связано с расширением бытовых контактов, а также нейроэндокринной перестройкой у подростков. В нашей практике были случаи обращения девочек младшего школьного возраста с энурезом. Все они неоднократно получали лечение у разных специалистов без особого эффекта. После обследования было установлено, что причиной энуреза являлся хламидиоз.

Третьей группой риска в отношении хламидийной инфекции являются сексуально активные подростки. Этому способствуют изменения в сексуальном поведении, наблюдаемые в последнее время: ранний половой дебют, частая смена половых партнеров, незнание и пренебрежительное отношение к барьерным средствам контрацепции и т.д. Если у *virgo* хламидиоз констатирован в 12% от общего количества вульвовагинитов (Л.А. Матыцина, 1996), то с началом половой жизни этот показатель возрастает до 33% (О.В. Ромащенко, 1998), т. е. увеличивается почти в 3 раза. Дебют заболевания у сексуально-активных подростков связан, как правило, с началом половой жизни, сменой полового партнера. Удельный вес хламидиоза среди девочек-подростков, страдающих воспалительными заболеваниями, достигает 80%. Причем 30-40% девочек-подростков переносят скрытую хламидийную инфекцию в течение 2-5 лет после заражения.

Исследования, проведенные в Англии, США, Канаде, Австрии, России, показали, что около 25-35% девушек имели сексуальные контакты до 16 лет, а в возрасте 16-19 лет — от 40 до 70%. При этом подросткам свойственны случайный характер половых связей, безграмотность в вопросах контрацепции, профилактики ЗППП. Около 80% девочек-подростков Украины одобряют половые отно-

шения до брака, около 1/3 из них уже имели сексуальные контакты, не имея достаточного представления о способах предупреждения беременности и ЗППП.

Сотрудниками отделения «Молодежная клиника» ДРЦОМД совместно с городским центром «Здоровье» было проведено анкетирование 286 подростков в возрасте 14-18 лет, учащихся общеобразовательных школ, ПТУ, техникумов г. Донецка. В анкетировании приняли участие 78 (27,3%) юношей и 208 (71,7%) девушек. Целью программы было изучение уровня знаний подростков г. Донецк, связанных с вопросами сексуального здоровья.

3,1% респондентов считают, что половую жизнь следует начинать с 12-13 лет; 11,9% — с 14-15 лет; 49,7% — с 15-17 лет; 35% — старше 18 лет. Вместе с тем наличие опыта половой жизни признали 119 (41,6%) опрошенных (по данным профилактических осмотров эта цифра значительно ниже — до 20%).

Наши исследования показали, что 86% подростков знают о существовании гормональных контрацептивов, 92,3% — о презервативах, 62,9% — о ВМС, 19,2% — о химических средствах контрацепции. Большинство подростков (81,5%) признали, что в целях предохранения от беременности используют презерватив, КОК — 9,2%, вагинальные свечи — 0,8%, прерванный половой акт — 1,0%; 5,9% респондентов не применяют контрацепцию. 60,8% опрошенных утверждают, что используют презерватив в целях контрацепции постоянно, среди причин отказа от этого способа 64,9% ответили «не хочу», 10,8% — «не получаю удовольствия», 21,6% — не всегда есть в наличии, 2,7% — хочу иметь ребенка.

При незащищенном половом контакте инфицирование хлами-диозом происходит в 30-40% случаев. Поскольку хламидии не входят в состав нормальной микрофлоры, их обнаружение всегда указывает на наличие инфекционного процесса, а отсутствие клинических симптомов заболевания свидетельствует о временном равновесии между паразитом и организмом человека в условиях, ограничивающих размножение патогенного микроорганизма, но не препятствующих ему. Хламидии выключают важнейший защитный механизм клетки хозяина — фагоцитоз, обеспечивая себе возможность дальнейшего размножения в цитоплазматическом включении клеток макроорганизма.

Патогенез и клинические проявления хламидийной инфекции определяются повреждением тканей в результате внутриклеточной репликации хламидии, а также воспалительной реакцией в ответ на Ch1. trachomatis и разрушенные в процессе ее размножения собственные клетки. В основе повреждающего действия могут

быть иммунные реакции, которые возникают при хронической или персистирующей хламидийной инфекции.

Возможны как острая, так и хроническая формы заболевания, рецидивирование или носительство инфекции, причем в 80% случаев она протекает бессимптомно. При нарушении иммунологических функций заболевание может переходить в глубокие системные поражения многих органов и тканей, а также провоцировать аутоиммунные процессы.

Для «детского хламидиоза» характерно разнообразие клинических проявлений, стертая картина заболевания и осложненное течение.

Длительная персистенция хламидий в организме способствует переходу заболевания в преимущественно субклинические формы, имеющие незначительное количество клинических симптомов или их отсутствие. Затяжному и рецидивирующему течению воспалительного процесса способствует тот факт, что в окружении ребенка, как правило, имеются носители хламидиоза, что создает условия для реинфицирования, а формирующаяся у детей иммуносупрессия способствует развитию различных хронических заболеваний.

Клиническая картина

Выделяют хламидийное поражение нижнего отдела уrogenитального тракта и восходящую инфекцию. К поражениям нижнего отдела уrogenитального тракта следует относить хламидийный уретрит, парауретрит, бартолинит, цервицит. Цервициты наблюдаются как первичное и наиболее частое проявление хламидийной инфекции. При обследовании 125 девочек-подростков, проведенном в США (R. Morris et al., 1993), у 17 (13,6%) выявили *C. Trachomatis*: у 4 — только в уретре (24%), у 0 — только в цервикальном канале (31%), у 8 — в обоих местах (45%).

Наличие клинических проявлений вульвовагинита хламидийной этиологии (гиперемия слизистой наружных гениталий, слизи-стойные выделения) наблюдаются у 31% девочек. Появление гнойных выделений свидетельствует о сочетанном поражении или присоединении вторичной инфекции.

Уретриты не имеют специфических проявлений, и больные редко предъявляют жалобы на болезненное мочеиспускание. В отдельных случаях может встречаться экссудативное воспаление протоков и бартолиниевых желез. Первичные хламидийные кольпиты встречаются редко, поскольку хламидий не способны размножаться в многослойном плоском эпителии. Вне клеток они высокочувстви-

тельны к кислой среде влагалища. Первичные кольпиты возможны только при патологическом изменении гормонального фона у пожилых женщин, беременных и девочек.

Получить более полную информацию о клинической картине хламидиоза у девочек возможно при проведении вагиноскопии.

Вагиноскопия — это эндоскопический метод диагностики заболеваний нижних отделов половых путей с помощью специального прибора — вагоскопа. При проведении вагиноскопии оцениваются состояние слизистой оболочки влагалища (цвет, складчатость, наличие разрастаний или дефектов слизистой), растяжимость, длина влагалища, состояние сводов, характер выделений (молочные, творожистые, крошковидные, пенные, слизистые, кровянистые); состояние шейки матки (гипоплазия, гипертрофия, гиперемия слизистой оболочки); наличие цервицита, эктопии эпителия, псевдоэрозий; состояние наружного зева шейки матки (щелевидный, точечный, наличие полипов цервикального канала, отделяемого из зева).

О высокой информативности вагиноскопии свидетельствует тот факт, что воспалительные изменения влагалища и шейки матки выявлены у 651 (74,6%) из 873 пациенток, которые находились на лечении в отделении детской и подростковой гинекологии с различными диагнозами, такими как задержка полового созревания, первичная и вторичная аменорея, хронический сальпингоофорит, и предъявляли жалобы на периодические выделения из половых путей. У 280 девочек при проведении вагиноскопии произведен забор материала (соскоб эпителия из цервикального канала) для определения урогенитальной инфекции.

С биологической точки зрения шейка матки у физически зрелой женщины создает механизм, предупреждающий восходящую инфекцию и последующие заболевания тазовых органов. У подростков риск таких осложнений высок, поскольку цервикальная слизь и гуморальный иммунитет до появления овуляции отсутствуют. Таким образом, выявление воспалительных изменений шейки матки у девочек является показанием для обследования на УГИ, в первую очередь — хламидиоз, что способствует своевременному назначению адекватной терапии, профилактике развития патологического процесса внутренних гениталий.

Инкубационный период заболевания составляет 7-30 дней. Клинические симптомы генитального хламидиоза в основном не отличаются от клиники неспецифического вульвовагинита. В наших наблюдениях пациентки обращались с жалобами на выделения из половых путей длительностью свыше 6 месяцев и неэф-

фективность проводимой терапии по поводу неспецифического вульвовагинита.

Генитальный хламидиоз у девочек, по-видимому, может длительные сроки протекать стерто или бессимптомно, активизируясь под влиянием различных неблагоприятных факторов и других патогенных агентов.

Восходящая хламидийная инфекция развивается следующими путями:

- каналикулярно — через цервикальный канал, полость матки, маточные трубы на брюшину и органы брюшной полости;
- лимфогенно — по лимфатическим капиллярам;
- гематогенно, вызывая экстрагенитальные поражения (глотка, суставные сумки);
- при половом контакте посредством сперматозоидов;
- при использовании внутриматочных средств, медицинских манипуляциях, абортах.

При восходящей хламидийной инфекции поражаются слизистая оболочка матки, труб, яичники, околоматочные связки, брюшина. Хламидийный сальпингит и сальпингоофорит — наиболее частые проявления этой инфекции. Девочкам с хламидийной инфекцией часто ставят диагноз «неспецифического» воспаления. При отсутствии своевременной терапии заболевание принимает хронический характер. Длительно и вяло текущая инфекция приводит к непроходимости маточных труб, внематочной беременности, трубно-перитонеальному бесплодию, спаечному процессу в малом тазу, невынашиванию беременности. Основная жалоба пациенток — непостоянные боли внизу живота без четкой локализации, усиление белей перед менструацией (неспецифическое проявление хронического воспалительного процесса). В таких ситуациях помогает использование дополнительных методов исследования — УЗИ внутренних гениталий. Наличие в эхокартине участка ограниченной жидкости позволяет предположить существование воспаления в маточной трубе, назначить обследование на хламидиоз.

Распознавание хламидиоза и других урогенитальных инфекций на основании жалоб, осмотра, результатов бактериоскопии затруднительно. Стертая клиническая картина, отсутствие симптомов, специфичных для этих инфекций, тяжесть осложнений при отсутствии адекватного лечения определяют важность диагностики ЗППП и правильной трактовки результатов обследования. Достаточно высокая его стоимость, возможность выполнения только в крупных специализированных лабораториях делают невозможным скрининговое обследование. Поэтому нам кажется важным

выделение группы риска, нуждающейся в обследовании на ЗППП и в первую очередь — на хламидиоз. Это:

— девочки с хроническим вульвовагинитом и инфекцией мочевыводящих путей;

— девочки с хроническими, часто рецидивирующими воспалительными заболеваниями наружных и внутренних гениталий, которые не поддаются традиционной терапии;

— девочки с гинекологической патологией, у которых при УЗИ выявлены признаки воспалительного процесса в области маточных труб;

— сексуально активные подростки;

— девочки-подростки, у которых диагностирована эктопия шейки матки.

Диагностика основана на выявлении возбудителя и обнаружении хламидийных антител в сыворотке крови больного.

Одним из самых ответственных этапов диагностики хламидиоза является забор материала. У девочек дошкольного возраста для исследования используется первая порция утренней мочи в количестве 15 мл. У более старших пациенток взятие материала для исследования производится из уретры, парауретральных ходов (при их выраженности), слизистой преддверия влагалища, а в отдельных случаях — из цервикального канала при вагиноскопии.

Принципы иммунологической диагностики у детей не отличаются от таковых у взрослых. Следует особо отметить, что у новорожденных гораздо чаще обнаруживают IgG (материнские антитела), уровень которых, как правило, быстро снижается к 4-5-месячному возрасту, если ребенок не инфицировался.

Лечение

Лечение хламидийной инфекции у детей представляет значительную проблему, т. к. необходимо учитывать возрастные особенности, из-за которых сужается спектр используемых препаратов. Ни в коем случае нельзя превышать разовые и суточные дозы для достижения излеченности у детей. Больным урогенитальным хламидиозом назначают этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию.

Принципы лечения основаны на двухфазном цикле развития хламидий, чувствительности к антибиотикам внутриклеточных форм и нечувствительности внеклеточных форм хламидий.

Основные принципы комплексной терапии сводятся к следующему:

- применение антибиотиков, обладающих высокой антихламидийной активностью и способностью проникать внутрь клетки, обеспечивая в ней бактерицидную концентрацию;

- курс лечения должен перекрывать не менее 3-х циклов развития хламидий (10-14 дней);

- использование препаратов, повышающих эффективность антибиотиков (индукторы интерферона, ферменты);

- восстановление системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты организма (ПОЛ-АОВ);

- снятие побочного действия антибиотиков (витамины Е, С, В, эубиотики, антимикотики).

Учитывая хламидиостатическую активность пенициллина, его полусинтетических аналогов и производных, а также цефалоспоринов, мы рекомендуем при любых проявлениях вульвовагинитов у девочек не применять пенициллин и его производные до получения результатов полного обследования.

К числу наиболее активных препаратов относятся макролиды/азалиды, тетрациклины, фторхинолоны, клиндамицин.

Из перечисленных групп антибиотиков рекомендуем определенные препараты с учетом возраста.

1. Макролиды:

- рокситромицин (рулид) дважды в сутки 10-14 дней; дети весом: 10-24 кг — 100 мг/сут; 24-40 кг — 200 мг/сут; более 40 кг — по 150 мг 2 раза в сутки;

- спирамицин (ровамицин): дети — 1,5 млн/МЕ на 10 кг массы тела в сутки, 2-3 р/день, 10-14 дней ;

- эрик (эритромицин в виде микрокапсулированного основания) — 30-50 мг/кг в сутки в 3-4 приема, 10-14 дней;

- кларитромицин (клацид, клабакс) — 7,5 мг/кг в сутки 10-14 дней;

2. Тетрациклины:

- доксициклин (вибрамицин, юнидокс, доксибене, тетрадокс): дети старше 8 лет — 2-4 мг/кг сутки; с массой тела более 50 кг — дозы как для взрослых, 10-14 дней.

3. Азалиды (препараты, у которых макроциклическое лактонное кольцо (макролиды) расширено в результате введения азаметильной группы):

- азитромицин (сумамед) — назначают детям старше 12 месяцев: 1 день — 10 мг на кг в сутки, остальные дни — 5 мг на кг сутки.

По массе тела:

	1 день	со 2 дня
10-14 кг —	100 мг	50 мг
15-24 кг—	200 мг	100 мг
свыше 25 кг—	250 мг	125 мг

4. Фторхинолоны (не назначаются детям в возрасте до 14-15 лет).

Эти препараты обладают широким спектром действия, что важно при лечении хламидиоза с микробными ассоциациями, а также способны в высоких концентрациях накапливаться в тканях половых органов и проникать внутрь клетки.

При наличии трихомонад за 3 дня до лечения этиотропными препаратами необходимо назначить метронидазол в возрастной дозировке курсом 5-7 дней.

Всем больным рекомендован пероральный и/или местный прием противогрибковых препаратов, эубиотиков.

Лечение хламидиоза без коррекции иммунных нарушений малоэффективно, поэтому терапию антибиотиками дополняют иммуномодулирующими препаратами интерферонового ряда (циклоферон), иммуностимулирующим препаратом многоцелевого воздействия при внутриклеточных патогенах (протектазид), иммуноглобулинами. Иммуноглобулин антихламидийный (ЗАО «Биофарма») назначается по схеме: по 1,5 мл (1 доза) в/м один раз на 1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 21-й день лечения.

Детям с 4-летнего возраста циклоферон назначают по 6-10 мг/кг массы тела в сутки внутримышечно один раз в день в 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23-й день. Этиотропную терапию антибиотиками начинали в день второй инъекции циклоферона.

Протектазид применяется по стандартной схеме: первая неделя — по 5 капель; вторая, третья — 10 капель; четвертая — 8 капель три раза в день. Детям в возрасте 3-4-х лет назначается 1/4, 7-8 лет — 1/2 взрослой дозы; с 14 лет девочкам назначается полная доза препарата.

Немаловажную роль в лечении урогенитального хламидиоза играют протеолитические ферменты (трипсин, химотрипсин) и энзимы (вобэнзим), способствующие разжижению гнойных очагов и проникновению антибиотиков вглубь очага и клетки тканей. Энзимы оказывают мягкое иммуностимулирующее действие (стимулируют и регулируют уровень функциональной активности интерферонов, моноцитов-макрофагов — естественных киллерных клеток).

Детям не рекомендуется назначение пирогенала и продигоза-на. Направленные на определенные звенья патогенетической цепи,

они могут вызвать противоположные эффекты: восходящую инфекцию, угнетение клеточного иммунитета, гиперстимуляцию в-клеток и опухоленекротизирующего фактора, аллергические реакции и даже развитие септического шока.

Местное лечение проводится с целью ликвидации явлений вульвовагинита, повышения эффективности действия антибиотиков. Для санации влагалища мы используем раствор бетадина в разведении 1:10, 1%-ный спиртовой раствор хлорофиллипта (5 мл на 100 мл теплой воды). При отсутствии положительной динамики, наличии цервицита практикуем введение во влагалище мазей, содержащих антибиотик, обладающий антихламидийной активностью.

При наличии осложнений (сальпингиты, сальпингоофориты) традиционно назначаются нестероидные противовоспалительные препараты внутрь после еды или в ректальных свечах.

После окончания антибактериальной терапии по показаниям местно применяются препараты для восстановления нормального биоценоза влагалища.

Важной составной частью комплексной терапии воспалительных заболеваний мочеполовых органов, вызванных хламидиями, является физиотерапия (электрофорез, ультразвук, УВЧ, бальнеотерапия, лазеротерапия). Мы назначаем физиотерапию после окончания антибактериальной терапии, курсом на 10 дней. В период стойкой ремиссии воспалительного процесса проводим реабилитацию пациентов в санатории «Донбасс» (г. Славянск).

По нашим наблюдениям, именно такая тактика ведения больных с урогенитальным хламидиозом позволяет значительно повысить этиологическую излеченность и снизить риск возникновения бесплодия в дальнейшем. Наша задача — свести к минимуму количество курсов противохламидийной терапии.

Предложенная нами схема не является универсальной, так как для лечения хламидийной инфекции у детей, как и у взрослых, требуется индивидуальный подход со всеми «за» и «против».

Необходимо помнить, что мы лечим не болезнь, а пациента.

Критерии излеченности

После окончания курса антибактериальной терапии контрольное обследование проводится трижды:

- первое обследование — не ранее чем через 3-4 недели (за это время происходит элиминация возбудителя из клеток эпителия);
- второе обследование — через месяц после первого;
- третье обследование — через месяц после второго.

Наиболее информативными являются методы ПЦР и прямой иммунофлюоресценции (ПИФ). Однако трактовать их нужно с осторожностью. Положительные результаты свидетельствуют как о реинфекции, так и неэффективности лечения, или о том, что не произошла полная элиминация антигена, хотя метод лечения был достаточно эффективен.

При серодиагностике необходимо помнить, что снижение титра антител происходит в сроки до 4-12 месяцев после окончания этиологического излечения. Определение в этот срок даже низких титров антител указывает на латентное течение или реинфекцию.

Наиболее высокой информативностью обладает метод определения хламидий в культуре клеток (McCoу) в течение первых 2-х недель после окончания лечения. Он дает возможность обнаружить в организме пациента жизнеспособные формы хламидий.

Итак, здоровыми считаются те пациенты, у которых клиническая излеченность сочетается с этиологической.

Несколько реже, чем с хламидийной инфекцией, при воспалительных заболеваниях наружных и внутренних гениталий детские гинекологи встречаются с урогенитальным микоплазмозом. В наших исследованиях он был выявлен и пролечен в 230 (11%) случаях. Из них в 59% наблюдалась моноинфекция, в 41% случаев — микоплазмы в ассоциации с другими патогенными агентами. В 73,7% случаев инфекция носила осложненный характер: в 37% случаев был диагностирован аднексит; в 42,1% — гидросальпинкс; в 15,8% — ретенционные кисты яичников.

Урогенитальный микоплазмоз — условное наименование воспалительного процесса в мочеполовых органах в случае, когда при лабораторном обследовании выявлен один (или несколько) из возбудителей: *M.hominis*, *M.genitalium*, *U. urealyticum*. Мочеполовой микоплазмоз — довольно распространенное заболевание. Его возбудители часто (60-80%) входят в состав смешанной инфекции при различных острых и хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза, у больных с пиелонефритом, гломерулонефритом и циститом. Возбудитель заболевания широко распространен в природе, нередко обнаруживается у здоровых женщин. Адсорбируясь на мембране клеток, микробы длительное время могут вызывать латентное бессимптомное течение заболевания. Обострение часто возникает при присоединении другой инфекции.

Пути передачи микоплазмоза и хламидиоза идентичны. Инфекции передаются контактно-бытовым, в т. ч. половым путем, при этом последний наиболее распространен. Возможен и вертикальный путь передачи, который может осуществляться в результате

восходящей инфекции из влагалища и цервикального канала. Внутриутробно плод инфицируется при наличии инфекции в околоплодных водах через пищеварительный тракт, кожу, глаза, урогенитальный тракт.

Инкубационный период составляет в среднем 2-3 недели, однако это имеет значение только при половом пути передачи инфекции. В своей практике мы очень редко встречаемся со свежими случаями микоплазмоза с бытовым и внутриутробным путем передачи. Чаще всего отмечаются латентные бессимптомные формы микоплазменной инфекции, которые могут обостряться при переохлаждении, стрессовых ситуациях, эндо- и экзогенных провоцирующих факторах, а кроме того, стать причиной воспалительных процессов мочеполовых органов.

Микоплазменная бессимптомная инфекция чаще протекает без субъективных ощущений и симптомов, с незначительной клиникой воспалительного процесса, имеет рецидивирующее течение, отличается большой частотой осложнений и устойчивостью к проводимой терапии.

Микоплазмы вызывают воспалительные процессы урогени-тального тракта: вульвовагиниты, цервициты, сальпингиты, саль-пингоофориты, эндометриты. Клиническая картина обычно не отличается от воспалительных процессов другой этиологии, этиологический фактор выявляется только при лабораторном обследовании.

Данное состояние расценивается как носительство — наличие микроорганизма в мочеполовой системе и отсутствие признаков патологического воспалительного процесса. Отсутствие жалоб со стороны обследуемого не является признаком носительства, о нем можно говорить только в том случае, когда при клиническом, лабораторном и инструментальном методах обследования не выявлено патологии со стороны мочеполовых органов. Поэтому при обнаружении генитальных микоплазм необходимо провести следующие исследования:

- осмотр преддверия влагалища, стенок влагалища и шейки матки;
- бимануальное исследование матки и придатков;
- микроскопическое исследование мазков из уретры, влагалища и цервикального канала;
- микроскопическое исследование осадка мочи (5-10 мл первой порции мочи) — рекомендовано для детей младшего возраста;
- ультразвуковое исследование матки и придатков.

Только отсутствие патологических изменений при вышеприведенных методах обследования позволит судить о наличии клинического здоровья у пациентки.

Носительство микоплазм надо расценивать как «состояние риска». В любой момент развитие инфекционного процесса может быть спровоцировано различными факторами: сопутствующей инфекцией, изменением гормонального фона в связи с фазой естественного цикла созревания яйцеклетки, состоянием беременности и другими нарушениями физиологического и иммунного статуса организма.

Клиническая картина урогенитального микоплазмоза у девочек периода полового покоя, препубертата и пубертата малоспецифична. Вульвовагинит микоплазменной природы встречается у девочек несколько чаще, чем это принято считать. Характерными симптомами для младшего возраста являются стойкая гиперемия слизистой преддверия влагалища и незначительные дизурические расстройства: частые позывы к мочеиспусканию, сопровождающиеся чувством жжения. Обычно пациентки направляются к детскому гинекологу по поводу недержания мочи после обследования мочевыделительной системы, которое не выявляет патологических изменений. В этом возрасте для лечения микоплазмоза используют макролиды. Трудности терапии заключаются в том, что маленькие пациентки зачастую уже получали препараты этого ряда короткими курсами и в меньшей дозировке, что способствовало формированию устойчивости микоплазм к антибиотикотерапии.

В поздней фазе препубертата и в пубертатном периоде преобладают жалобы на зуд, ощущение раздражения в области уретры и вестибулярного отдела вульвы при учащенном мочеиспускании. У некоторых пациенток эти симптомы вызывают мучительное состояние, нередко с появлением невротических расстройств. Инфекция проявляется скудными серозными или клейстерообразными белями (гнойные выделения не характерны), периодическим дискомфортом в области наружных половых органов. Объективно отмечается умеренно выраженная гиперемия, пастозность в области уретры и девственной плевы.

При вагиноскопии обнаруживают пастозность и диффузную гиперемию насыщенного розового цвета слизистых оболочек стенок влагалища; наличие эндоцервицита — относительно редкое явление. У девочек, в отличие от женщин, реже наблюдается бессимптомное течение заболевания. Вероятно, это обусловлено особенностями организма девочек в данные периоды развития.

Очень часто (до 75-80% случаев) отмечается совместное выявление уреаплазм, микоплазм и анаэробной микрофлоры (гардне-релла, мобилункус). Оптимальное значение рН для размножения микоплазм — 6,5-8. Во влагалище в норме рН составляет 3,8-4,4. Кислую реакцию поддерживает молочная кислота, образуемая лактобациллами из гликогена клеток слизистой генитального тракта: в норме 90-95% микроорганизмов составляют лактоба-циллы, на долю других приходится соответственно 5-10% (дифтероиды, стрептококки, стафилококки, кишечная палочка, гарднерелла). В результате различных неблагоприятных воздействий (применение антибиотиков, гормонотерапия, радиоактивное облучение, ухудшение условий жизни и развитие иммунодефицита), а также психических стрессов возникает состояние дисбиоза и возрастает количество условно-патогенной микрофлоры. *G.vaginalis* образует янтарную кислоту, которая используется другими условно-патогенными микроорганизмами. Их рост сопровождается изменением рН от 3,8-4,4 до 6,8-8,5. Таким образом, создаются благоприятные условия для колонизации генитального тракта микоплазмами, и происходит их активное размножение. В свою очередь уреаплазмы и микоплазмы активно используют для своей жизнедеятельности кислород, что ведет к усиленному размножению анаэробных бактерий.

Для обнаружения микоплазм используются методы ПЦР, ПИФ, ИФА. Предпочтение следует отдавать культуральному исследованию с выделением микоплазм в клиническом материале (предпочтительно с количественной оценкой).

Лечение

Принципы терапии урогенитального микоплазмоза те же, что и при хламидиозе: назначаются антибиотики, иммуномодулирующие препараты, энзимы, эубиотики, витамины, антимикотики. Микоплазмы чувствительны к тетрациклинам, макролидам и ряду других препаратов. Механизм действия тетрациклинов и макролидов связан с подавлением в микробной стенке синтеза белка. Отдельно на схемах антибиотикотерапии мы останавливаться не будем, они изложены в разделе, посвященном хламидиозу у детей.

Местная терапия включает спринцевание растворами бетадина, хлорофиллипта, применение эритромициновой или тетрациклиновой мази на область преддверия или непосредственно во влагалище.

Установление клинико-микробиологических критериев излеченности уреоплазменной инфекции проводится через 3-4 недели после окончания лечения (дальнейшие исследования по показаниям).

Обсуждая вопросы урогенитальных инфекций у девочек, нельзя не остановиться на проблеме вульвовагинального кандидоза (ВК). Поскольку клиническая картина хламидиоза и микоплазмоза не отличается особой специфичностью, зачастую именно рецидивирующий кандидоз является поводом для обследования пациенток на УГИ, при которых дрожжеподобные грибы могут встречаться в микробных ассоциациях.

Различают 3 варианта течения вагинального кандидоза:

- 1) «бессимптомное носительство» — 13,7%;
- 2) «истинный» вагинальный кандидоз — 68%;
- 3) сочетание вагинального кандидоза и бактериального вагиноза — 18,3%.

На базе отделения детской и подростковой гинекологии ДРЦОМД проводилось исследование, целью которого явилось изучение структуры сомато-гинекологической патологии у девочек с вульвовагинальным кандидозом, разработка рекомендаций по ведению пациенток с ВК и оценка эффективности проводимой антимикотической терапии. Под наблюдением находилось 122 пациентки в возрасте от 1 года до 17 лет с диагнозом вульвовагинальный кандидоз.

Распределение больных по возрастам было следующим: девочек — 38 (32,8%), девочек-подростков — 84 (67,2%). Это согласуется с данными Ю.А. Гуркина (2000), что кандидозный вульвовагинит у девочек периода полового покоя встречается редко, а частота развития ВК повышается, начиная с поздней фазы препубертата, и увеличивается в пубертатном и юношеском периодах.

У 90 пациенток диагноз вульвовагинального кандидоза сочетался с наличием НМЦ, патологией внутренних гениталий (хронический сальпингоофорит, ретенционные кисты яичников). В 92-х случаях кандидоз был диагностирован как моноинфекция, в 30 (27,5%) — в сочетании с другой патогенной микрофлорой: хламидиями — 10 (33,3%), гарднереллами — 15 (50%), микоплазмами — 5 (16,7%).

Анализ частоты заболеваний, связанных с нарушением баланса половых стероидных гормонов, показал довольно широкий спектр этих состояний у девочек-подростков с вульвовагинальным кандидозом (СПКЯ — 4,6%, воспалительные заболевания — 9,2%, олигоменорея — 4,5%). Существует взаимосвязь между нарушением баланса половых стероидных гормонов и развитием кандидозного

вульвовагинита, поскольку половые гормоны играют основную роль в регуляции пролиферации и дифференциации эпителия влагалища, что говорит о необходимости более тщательного обследования этих больных, включая в план обследования исследование гормонального статуса.

Сопутствующая экстрагенитальная патология выявлена у 108 (81,8%) больных: заболевания органов дыхания — в 30 (27,5%) случаях, патология желудочно-кишечного тракта — 45 (41,3%), мочевыводящих путей — 10 (9,2%), железодефицитная анемия — 5 (4,6%). У 41-й (37,6%) пациентки наблюдались частые (до 5 раз в год) заболевания ОРВИ. Вульвовагинальный кандидоз чаще развивался на фоне заболеваний ЖКТ (41,3%), что еще раз подтверждает роль состояния микробиоценоза ЖКТ в патогенезе вульвовагинального кандидоза. Тот факт, что у 36,3% больных ВК развивался на спровоцированном частыми ОРВИ преморбидном фоне, свидетельствует о нарушении иммунного гомеостаза у этой группы больных, что подтверждается достаточно высокой цифрой среднего инфекционного индекса — 3 и говорит о необходимости своевременного проведения иммунологической диагностики с последующей коррекцией.

Все обследованные предъявляли жалобы на обильные творожистобелые выделения из половых путей, зуд в области наружных гениталий отмечался лишь у 41 (36,3%) больной.

Пациенткам проводились бактериоскопическое и бактериологическое исследования. В 30 (27,5%) случаях в анализе выделений отмечалось наличие лейкоцитов более 10 в поле зрения, грибы рода *Candida* были представлены дрожжевыми клетками, псевдомицелием, а доминирующей флорой были *Lactobacillus*, что в совокупности с клинической картиной и жалобами, а также результатами культурального исследования (высеивались грибы рода *Candida* 1×10^6 - 1×10^7 /мл), соответствовало острому генитальному кандидозу. В 81-м (74,3%) случае в анализе выделений лейкоциты составляли 1/2 или все поле зрения, флора — смешанная, грибы рода *Candida* были представлены вегетирующими формами, в результатах культурального исследования — грибы рода *Candida* 1×10^7 /мл и более, что в совокупности с клиническими показателями и данными анамнеза (рецидивы) соответствовало хроническому (рецидивирующему) вульвовагинальному кандидозу. У 72,7% больных наблюдалось хроническое (рецидивирующее) течение заболевания, что указывает на склонность ВК к рецидивам.

В ходе культурального исследования в 100% случаев выделены грибы рода *Candida albicans*. Необходимо различать несколько ва-

риантов миконосительства: мобильное, т. е. неуклонно нарастающее (или убывающее); стабильное, т. е. сохраняющееся на одном уровне с незначительными колебаниями (монотонная форма) или с выраженными размахами (ундулирующая форма), с увеличением количества грибов в выделениях из влагалища за 5-7 дней до очередной менструации и уменьшением по ее окончании. Таким образом, обнаружение гриба в исследуемом материале не всегда имеет абсолютное значение. Необходима оценка по количественным и качественным показателям (степень обсемененности, морфологические и биохимические признаки). Идентификация полученных культур дрожжеподобных грибов должна основываться на изучении морфологических признаков бактериальных клеток и внешнего вида выросших колоний. Учитывая то, что оптимальный pH для роста гриба равен 5,8-6,5, необходимо обязательно определение pH влагалища.

Лечение вульвовагинального кандидоза проводилось по общепринятой схеме. Использовались витаминотерапия, десенсибилизирующая терапия, осуществлялась коррекция неспецифического иммунитета, в т. ч. адаптогенами, назначались препараты для восстановления микрофлоры кишечника и влагалища, физиотерапия (61-й (56%) больной проведено светолечение линейно-поляризованным светом, 51-й (46,8%) — УФО наружных гениталий). Воздействие на этиологический фактор осуществлялось с помощью антимикотических средств: пимафуцина, флуконазола внутрь, вагинально проводилось введение пимафуцина, полижинакса, клот-римазола.

Положительная динамика, отсутствие рецидивов наблюдались у 86 (78,9%) больных, 76 (88,4%) из них получали комбинированное лечение специфическими противогрибковыми препаратами.

Наше исследование показало необходимость комплексного подхода к терапии кандидоза, включающего общеукрепляющие, иммуномодулирующие препараты, коррекцию гормонального баланса, восстановление микробиоценоза кишечника, лечение сопутствующей соматической патологии.

Одной из основных задач подростковой контрацепции является профилактика ЗППП у девочек-подростков. Результаты нашего анкетирования показали, что 63,9% респондентов хотели бы получить информацию по вопросам контрацепции от врача-гинеколога.

Подростковая контрацепция должна отвечать следующим требованиям: безопасность для здоровья, высокая эффективность; удобство применения, доступность приобретения. Поэтому среди

существующих методов контрацепции следует назвать: барьерные (механические — презерватив; химические — спермициды) и гормональные. Барьерные методы решают проблему предохранения от нежелательной беременности, защищают от ИППП. Однако, несмотря на доступность эффективной барьерной контрацепции и знания о презервативах, многие молодые люди подвергают себя риску нежелательных последствий сексуальной активности.

Одним из наиболее используемых местных контрацептивов является фарматекс производства французской фармацевтической компании «Иннотек Интернациональ». Этот препарат единственный в Украине, который выпускается в разнообразных формах: гинекологических таблетках, свечах, креме, тампонах, что позволяет каждой женщине выбрать удобную форму. Разные формы фарматекса по-разному увлажняют влагалище при половом контакте: крем обладает выраженным увлажняющим эффектом, свечи — умеренным, а вагинальные таблетки — не увлажняют вообще. Применение тампона «Фарматекс» возможно женщинам с различным типом секреции, так как он может оказывать как увлажняющее действие, так и сорбировать избыток секрета. Контрацептивный эффект фарматекса осуществляется за счет хлорида бензалко-ния, который, в отличие от других веществ (например, от ноноксинола-9), не проникает в кровь, материнское молоко, не влияет на нормальную микрофлору, не повреждает слизистую влагалища.

Контрацептивный эффект препарата реализуется благодаря следующим механизмам: обездвиживание сперматозоида вследствие отрыва жгутика; разрушение мембраны сперматозоида в результате изменения ее поверхностного натяжения; максимальный контакт препарата со сперматозоидами благодаря обволакивающему эффекту; коагуляция цервикальной слизи препятствует проникновению сперматозоидов в матку.

Препарат оказывает антисептическое и противовоспалительное действие, не изменяя микрофлору влагалища, активен в отношении гонококков, хламидий, трихомонад, микоплазм, гарднерелл, ЦМВ, ВИЧ, что существенно снижает риск ЗППП. Контрацептивный эффект фарматекса сопоставим с эффектом КОК, презерватива. По данным разных исследований, процент контрацептивных неудач варьировал от 0 до 5%. Результаты нашего анкетирования показали, что 63,9% респондентов хотели бы получить информацию по вопросам контрацепции от врача-гинеколога. Профессиональная и своевременная информация о фарматексе позволила бы вытеснить из способов контрацепции прерванный половой акт,

«народные» средства, уменьшить количество абортов, нежелательных беременностей, ЗППП у подростков.

Выводы

1. Воспалительные заболевания наружных и внутренних гениталий являются одними из доминирующих в структуре гинекологической патологии девочек, влияют на состояние здоровья будущей женщины, ее детородную функцию. Заметное место в этиологии воспаления занимают хламидии и микоплазмы.

2. Актуальность проблемы обусловлена высокой частотой патологии, склонностью к хронизации патологического процесса, что ведет к серьезным нарушениям репродуктивного здоровья.

3. Пути передачи специфической уrogenитальной инфекции различны. В подростковом возрасте, среди девушек, имеющих опыт половой жизни, возможен половой путь заражения. В более ранние возрастные периоды доминирует бытовой способ передачи инфекции.

4. Для «детских» уrogenитальных инфекций характерны разнообразие клинических проявлений, стертая картина заболевания и осложненное течение.

5. Своевременно диагностировать патологию и уменьшить частоту осложнений поможет выделение группы риска, нуждающейся в обследовании на ЗППП.

6. В условиях стационара пациенткам с подозрением на наличие уrogenитальной инфекции широко использовать вагиноскопию для получения более полной информации о клинической картине заболевания и забора материала для исследования.

7. Учитывая частое сочетание воспалительных заболеваний с нарушениями менструального цикла, необходимы более полное обследование и коррекция гормонального статуса больных,

8. Одной из основных задач подростковой контрацепции является профилактика ЗППП.

ЛИТЕРАТУРА

Анكيرская А.С., Муравьева В.В., Микробиологическая характеристика инфекции влагалища, вызванной грибами рода *Candida* // ЗППП, — 1998. — №2. — С. 12-14.

Богданова Е.Л. Гинекология детей и подростков. — М.: Медицинское информационное агентство, 2000. — С. 96-97.

Вовк І.Б., Білоченко А.М. Вульвовагініт у дітей: сучасний погляд на проблему // ПАГ. — 2004. — № 4. — С. 94-97.

Гуркин ЮА. Гинекология подростков: Руководство для врачей. — СПб.: ИКФ «Фолиант», 2000. — С. 321-328.

Гуркин ЮА. «Новые» заболевания, передающиеся половым путем, у девушек: Пособие для врачей. — СПб., 1999. — 64 с.

Диагностика, лечение и профилактика заболеваний, передаваемых половым путем: Методические материалы. — 1998 (Ассоциация САНАМ).

Золотухин Н.С., Друп Ю.Г., Смоляк Л.Л., Князева Н.В., Мацынин А.Н. Лечение кандидоза в гинекологической практике // Медико-социальные проблемы семьи. — 1999. — Т. 4, № 2. — С. 90-95.

Коколина В.Ф. Детская гинекология: Руководство для врачей. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2001. — 368 с.

Кузнецова Я.И., Желтоноженко Л.В. Роль бактериоскопического исследования в диагностике воспалительных заболеваний гениталий у девочек и девочек-подростков / Тези доповідей міжрегіональної науково-практичної конференції «Актуальні проблеми реабілітації репродуктивного здоров'я». — 2004. — С. 115-117.

Матыцина ЛА., Соркин АМ. Иммунологические аспекты воспалительных заболеваний гениталий у девочек и девочек-подростков // Медико-социальные проблемы семьи. — 1999. — Т. 4, № 1. — С. 39-43.

Ромашенко О.В. Генитальный хламидиоз у юных женщин // ПАГ. — 1998. — № 2. — 32 с.

Слюсарев АА., Матыцина Л А., Ракша-Слюсарева ЕА., Аяксеенко АА. Перспективы клеточной трансплантологии в восстановлении репродуктивной функции женского организма с подросткового возраста // Основы репродуктивной медицины / Под ред. проф. В.К. Чайки. — Донецк: ООО «Атьматео», 2001. — С. 515-523.

Суколин Г.И. Кандидоз гениталий: болезнь, передаваемая половым путем? // Вестник дерматологии и венерологии. — 1997. — № 3. — С. 39-41,

Чайка В.К., Матыцина Л А., Оник А.Н. Профилактика, диагностика и лечение урогенитальных инфекций у детей и подростков // Диагностика и коррекция нарушений репродуктивной системы у детей и подростков / Под ред. проф. В.К. Чайки, Л.А. Матыциной. — Донецк: ООО «Лебедь», 2000. — С. 106-116.

Чайка В.К., Матыцина Л А, Оник АЛ. Распространенность урогенитальных инфекций (УГИ) у девочек и девочек-подростков // Вісник асоціації акушерів-гінекологів України. — 1999, — № 1. — С. 47-49.

Чеботарева Ю.Ю., Яценко ТА. Гинекология детского и подросткового возраста / Под ред. проф. В.П. Юровской. — Ростов-на-Дону: Феникс, 2003. — 384 с.

Юлии Е.И., Волосовец АЛ, Врожденные и приобретенные TORCH-инфекции у детей. — Донецк, 2005, — 216 с.

Carpenter S.E.K., Rock J A. Pediatric and Adolescent Gynecology. — 2nd Ed. — 2000. — P. 322-324.

Emans S.J., Laufer M.R., Goldstein D.P. Pediatric and Adolescent Gynecology. — 4th Ed. — 1998.

Diagnosis and Management of Sexually Transmitted Diseases 2001 (Royal Adelaide Hospital).

Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2002 (Centers for Disease Control and Prevention).

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ
К ВЕДЕНИЮ ЖЕНЩИН
С ПЕРИНАТАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ
НА ЭТАПАХ ПЛАНИРОВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ
И ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

В. П. Кващенко, О. И. Остапенко, Г.М. Адамова

Рождение здорового поколения зависит от состояния здоровья родителей и в первую очередь от состояния здоровья матери.

Экологические катастрофы, техногенные нагрузки привели к ухудшению здоровья населения, к снижению иммунитета и нарушению системы адаптационной защиты. Все это сказывается на течении беременности и внутриутробном состоянии плода.

В связи с этим проведение профилактических мероприятий на уровне семьи (как до наступления беременности, так и на ее протяжении) имеет для матери и ее ребенка важное значение для благополучного исхода беременности и родов.

Сегодня вряд ли можно найти человека, не понимающего значения планирования семьи. Оптимально, когда, планируя рождение ребенка, супружеская пара «готовится к беременности». **То есть** будущим родителям рекомендуется проверить состояние своего здоровья (как репродуктивного, так и соматического). Это позволит своевременно выявить заболевания и провести профилактические и лечебные мероприятия. Большое значение для привлечения пациентов к участию в программе преконцепционной подготовки к

беременности имеют санитарно-просветительная работа, повышение информированности населения, воспитание у будущих родителей чувства ответственности за жизнь и здоровье своего ребенка.

Разработаны программы преконцепционной подготовки к беременности для супружеских пар, для женщин с отягощенным акушерским и соматическим анамнезом.

Иреконтцепционная подготовка семьи к зачатию проводится по следующему алгоритму:

1. Общие данные:

- соматический анамнез;
- перенесенные инфекционные заболевания;
- семейный анамнез;
- профессиональные вредности;
- вредные привычки.

2. Состояние репродуктивной системы:

— акушерско-гинекологический анамнез (менструальная функция, перенесенные гинекологические заболевания, течение предыдущих беременностей, родов);

— гинекологический осмотр:

а) осмотр и пальпация молочных желез;

б) осмотр и пальпация наружных и внутренних половых органов;

в) лабораторное обследование (цитологическое, бактериоекопическое);

г) проведение пробы Шиллера.

Андрологический осмотр:

— использование методов контрацепции (на время обследования).

3. Серологическое обследование:

— Rh, RW, ВИЧ.

4. Консультация специалистов:

— осмотр терапевта, эндокринолога, ЛОР, стоматолога и др. (по показаниям).

5. Медико-генетическое консультирование (по показаниям).

6. Рациональное питание.

7. Здоровый образ жизни:

— отказ от вредных привычек.

8. Витамины и другие добавки:

— витаминизация организма (мульти табс, витрум, юникап);

— фолиевая кислота — 400 мкг/сут в течение 3 месяцев до наступления беременности (*NB! Во время приема витаминов не принимать!*);

— йодированная соль.

9. Наблюдение в женской консультации с ранних сроков беременности (рис. 18.1).

Сбор анамнеза
(соматический, семейный, профессиональный,
акушерско-гинекологический, андрологический), вредные привычки

- Осмотр и обследование
1. Осмотр (гинекологический, андрологический).
 2. Обследование (клиническое, серологическое — по показаниям).
 3. Консультация смежных специалистов (по показаниям).
 4. Медико-генетическое консультирование (по показаниям).
 5. Консультация сотрудника кафедры (по показаниям)



Рис. 18.1. Схема подготовки семьи к зачатию 611

Преко́нцепционная подготовка к зачатию женщин с ОСА проводится по следующему плану, который включает в себя:

1. Гинекологическое обследование:
 - осмотр и пальпация молочных желез;
 - осмотр и пальпация наружных и внутренних половых органов;
 - лабораторное обследование (цитологическое, бактериоскопическое);
 - проведение пробы Шиллера.
2. Консультация смежных специалистов:
 - терапевт, эндокринолог, ЛОР и др. (по показаниям).
3. Медико-генетическое консультирование (по показаниям).
4. Планирование беременности в зависимости от результатов обследований.
5. Проведение лечебных и реабилитационных мероприятий совместно со смежными специалистами для подготовки к беременности.
6. Подбор метода контрацепции на период проведения реабилитационных мероприятий.
7. При наступлении беременности:
 - наблюдение в женской консультации с ранних сроков беременности;
 - диспансерное наблюдение лечащего врача соответственно экстрагенитальной патологии;
 - при необходимости — плановая госпитализация в отделение патологии беременности или профильное стационарное отделение.

В алгоритм преко́нцепционной подготовки женщины с отягощенным гинекологическим анамнезом включают гормональное обследование и по показаниям обследуют на TORCH-инфекции.

Одной из наиболее важных современных проблем акушерства и перинатологии является внутриутробное инфицирование плода. Частота его колеблется от 6 до 53%, достигая 70% среди недоношенных детей. В структуре перинатальной смертности удельный вес внутриутробной инфекции составляет от 2 до 65%.

Такие различия в показателях связаны с трудностями диагностики этой патологии, которая часто скрывается за диагнозами: гипоксия, родовая травма и т. д.

Диапазон клинических проявлений внутриутробных инфекций (ВУИ) достаточно широк. Тератогенное воздействие на плод или эмбрион, различные пороки развития, стойкие врожденные структурные дефекты, остаточные явления или текущий патологический процесс — это некоторые из основных проблем, которые обусловле-

ны инфицированием плода внутриутробно. Неонатологи и педиатры утверждают, что количество детей с последствиями ВУИ значительно больше, чем число диагностированных в постнатальном периоде врожденных инфекций.

Доказано, что TORCH-инфекции в зависимости от периода внутриутробной агрессии могут поражать различные органы и системы плода, но с наибольшим постоянством — нервную систему.

По данным В.Ю. Мартынюк (1999), при обследовании 65 детей с ограниченными поражениями нервной системы в возрасте от неонатального периода до 14 лет у 54,8% была установлена этиологическая роль одной из TORCH-инфекций в развитии заболевания.

При этом частота выявления активных форм врожденных TORCH-инфекций зависела от клинической активности процесса и составила от 11,1% в группе детей с резидуальными проявлениями органических поражений нервной системы до 81,5% — в остром периоде заболевания.

Правильная этиологическая верификация клинического диагноза позволяет выбрать адекватную лечебную тактику и обуславливает ее позитивный результат.

Считают, что большинство внутриутробных инфекций, вызывающих заражение плода, относится к хроническим либо преимущественно первично латентным. Пожизненное персистирование возбудителя в организме человека сопровождается постоянной циркуляцией в крови маркера инфекции — специфических антител класса IgG. Такие же антитела могут быть пожизненно обнаружены и после некоторых ранее перенесенных инфекционных заболеваний (например, краснухи, токсоплазмоза). В этих случаях стандартные, хорошо известные методы лабораторной диагностики теряют свою информативность и диагностическую ценность. Вопрос «лечить или наблюдать» — почти как «быть или не быть» — остается без ответа (И.С. Марков, 2002).

Существующая классическая лабораторная диагностика острых инфекций базировалась на обнаружении общих антител (класса иммуноглобулинов М и G) к конкретному патогену в серологических реакциях преципитации, связывания комплемента (РСК), агглютинации, непрямой гемагглютинации и торможения гемаг-глютинации (РНГА и РТГА) и некоторых других. Обнаружение диагностического титра антител или четырехкратное и более нарастание титров в парных сыворотках служили неоспоримым верификационным критерием диагноза. Более того, высота обнаруженных титров косвенно рассматривалась в качестве критерия активности инфекционного процесса. Наиболее высокие титры ас-

социировали с большей инфицирующей дозой, большей вирулентностью, а следовательно, и более тяжелым клиническим течением заболевания.

Однако несомненные диагностические преимущества серологических методов, многократно подтвержденные на практике в случаях верификации острых инфекционных заболеваний, оказались мало или вообще неинформативными при хронических инфекциях, в том числе и при интегративном механизмом персистенции возбудителя. Анамнестический характер обнаруживаемых антител класса IgG к токсоплазмам, ЦМВ и ВПГ и их пожизненная персистенция в крови в диагностических титрах вообще лишили здравого смысла само понятие «диагностический титр антител». Так, по данным Л.В. Василик и соавт. (1998), среди 99 пациентов (беременных женщин — 94, детей — 5) с диагнозом токсоплазмоза, установленным на основании обнаружения диагностических титров антител к *Tox. gondii* в РСК и РИФ, повышения общего уровня неспецифических IgG и М, а также положительной кожно-аллергической пробы, только в 2-х случаях этот диагноз оказался правомочен. В остальных случаях имела место гипердиагностика. Попытки назначения специфической этиотропной терапии на основании обнаружения диагностических титров/уровней антител класса IgG, как правило, оказываются неэффективными и вызывают чувство неудовлетворенности у врача и глубокого скепсиса, граничащего с медицинским нигилизмом, у пациентов.

По ранее опубликованным данным, полученным в клинике «Vi-tacell» (И.С. Марков, Е.И. Маркова, 1999), антитела класса IgG к ВПГ 1/2 были обнаружены у 94% обследованных женщин детородного возраста и беременных, а также у 55,6% детей в возрасте до 14 лет, к ЦМВ — у 86% и 64,5% соответственно, *Tox. gondii* — у 51% и 35,1% соответственно. Специфическое лечение до обращения в клинику было назначено и в большинстве случаев проведено 14% взрослых и детей, у которых были обнаружены антитела класса IgG к ЦМВ, у 58% — к ВПГ 1/2 и у 82% — к токсоплазмам. Лечение было назначено без учета стадии инфекционного процесса. При токсоплазме, например, из 79 человек, которым ранее была рекомендована или проведена специфическая терапия, лабораторные показания для ее назначения были определены при лабораторном исследовании в клинике только в 17,7% случаев. То есть более 80% пациентов получили длительные и нередко повторные курсы антипротозойных препаратов безосновательно, а в 5 случаях у беременных женщин было произведено искусственное прерывание беременности по «медицинским» показаниям. При этом 5-7%

женщин в странах с высоким уровнем медицинского обслуживания впервые инфицируются токсоплазмами в период беременности, что в 30% случаев может приводить к заражению плода. В связи с нераспознанным своевременно токсоплазмозом у беременных еще недавно только в США ежегодно рождалось 3300 детей с врожденным токсоплазмозом, расходы на лечение и социальную адаптацию которых составляли 221,9 млн долларов в год (R. Fayer, 1981).

Поэтому диагностическое значение обнаружения ДНК/РНК-вирусных, бактериальных и протозойных патогенов, позволяющих четко разграничить репликативные (активные) и интегративные (латентные) формы инфекционного процесса, сегодня трудно переоценить. Впервые появилась возможность разграничить латентную форму каждой из обнаруженных инфекций от активной и назвать конкретную этиологическую причину возникшей патологии. «Прицельное» назначение адекватного лечения на основании результатов ПЦР-диагностики дает максимально положительный ближайший и отдаленный клинический эффект, а также позволяет избежать неоправданной полипрагмазии.

С целью изучения целесообразности и экономической эффективности обследования беременных на инфекции группы TORCH, в Донецке с 2001 по 2004 год обследовано 15 250 беременных, что составило 75% от общего количества беременных женщин, произведено 45 750 исследований.

Показаниями для направления беременных явились: наличие в анамнезе мертворождений, самопроизвольных аборт, смертей детей в неонатальном периоде, хронические воспаления гениталий, острые респираторные инфекции в период беременности, патологические изменения шейки матки (эрозия, дисплазия), бесплодие, беременные с угрозой прерывания настоящей беременности, имеющие в анамнезе рождение детей с врожденными пороками развития.

Беременным проводилось определение IgG к ЦМВ, токсоплазме, краснухе, хламидиям и герпесу 1/2 типа. При получении положительных результатов проводилось определение IgG в парных сыворотках и IgM. Средняя стоимость одного исследования составила 15 гривен. Общая сумма затраченных средств составила 686 250 гривен.

Ретроспективный анализ результатов обследований женщин за 2004-й год показал, что у 85,5% беременных женщин были положительные результаты иммуноферментных исследований к различным возбудителям инфекций. Так, IgG к ЦМВ были обнаружены у 54,7% , причем у 35,6% этих женщин имелись IgM. Эта груп-

па пациенток повторно обследовалась на IgM к ЦМВ и у 99,3% результаты были отрицательными. У 0,7% женщин с положительным результатом беременность закончилась рождением здоровых детей без признаков инфекции.

Обследование на токсоплазмоз обнаружило IgG у 41,7% беременных, из них у 13,1% имело место наличие IgM; повторное обследование подтвердило положительный результат лишь у 0,9% беременных.

При обследовании на краснуху IgG были обнаружены у 75,7% беременных, IgM — у 0,3%.

Обследование беременных к IgG к герпесу 1/2 типа выявил положительные результаты у 93,6% беременных, к IgM — у 0,9%. Перинатальная смертность за 2004-й год составила 8,3% на 1000 родившихся живыми и мертвыми, что в абсолютных числах равнялось 56 случаям. Среди причин перинатальной смертности внутриутробная пневмония имела место у 6 детей, этиологической связи врожденной пневмонии с инфекцией матери установлено не было.

Обзор литературы и собственные исследования распространенности, диагностики, лечения и профилактики внутриутробного инфицирования позволили сделать следующие выводы:

— инфицирование вирусом простого герпеса выявляется до 92% у женщин детородного возраста и беременных с отягощенным анамнезом; у 34,2% детей с органическими поражениями нервной системы в возрасте до 1 года; у 65,6% — в возрасте от 1 года до 6 лет; у 82,6% — от 6 до 14 лет;

— диагностические уровни антител класса IgG к вирусу простого герпеса не являются критериями активности инфекционного процесса. Отсутствует также прямая корреляция между уровнем специфических IgG и активностью инфекционного процесса. Реп-ликативные формы ВПГ-инфекции чаще были обнаружены у пациентов с низкими (у 55% детей и 33% взрослых) и средними (40% и 45% соотв.) диагностическими уровнями анти-IgG;

— специфические антитела к ВПГ 1/2 класса IgM были обнаружены только у 4,1% женщин и у 10,9% детей с диагностическими уровнями анти-IgG. Их обнаружение совпало с ДНК-позитивной фазой инфекции менее чем в 50% случаев, что не дает основания рассматривать обнаружение специфических IgM при ВПГ-инфекции как бесспорный диагностический критерий активности процесса и показание к назначению этиотропной терапии (И.С. Марков, 2002);

— лабораторными критериями активной репликации вируса являются обнаруженные ДНК ВПГ 1/2 в различных биосубстра-

тах. Репликативные формы инфекции диагностированы всего у 4,6% женщин и 16,3% детей с диагностическими уровнями антител класса IgG к HSV 1/2;

— показанием к проведению специфической терапии хронической герпетической инфекции без характерных клинических признаков поражения кожи и слизистых оболочек, а также критерием ее эффективности и продолжительности служит наличие репликации ВПГ, определяемой методом ПЦР-анализа;

— знание своего ВПГ-статуса может быть полезно для женщин, планирующих беременность. При подтверждении наличия ВПГ-антител необходимо установление уровня ферментов печени и ВПГ РНК. При отсутствии ВПГ РНК риск трансмиссии является минимальным.

Преконцепционная подготовка женщин с герпетической инфекцией должна проходить по следующей программе.

В течение всего времени подготовки (8-12 месяцев) необходима контрацепция, предпочтительно барьерным методом.

При подтверждении хронической герпетической инфекции лабораторными методами (ИФА, ПЦР и др.) провести комплекс лечебно-профилактических мероприятий:

1. Санация очагов инфекции — заболевания носоглотки (в том числе хронический тонзиллит), дисбактериоз кишечника, синдром раздраженной толстой кишки, хронический пиелонефрит.

2. Коррекция иммунитета. С целью коррекции неспецифической резистентности организма назначают метаболическую терапию.

Т.Н. Демина (2003) в течение 1 месяца предлагает проводить реокорректирующую терапию, включающую: ПА, иммуноглобулин, АУФОК, затем в следующие два менструальных цикла — метаболическую терапию. При отсутствии эффекта (не наступает ремиссия) в лечение добавляют иммунокорректирующие препараты (лаферон).

Через 4-6 недель — контроль состояния специфического иммунитета по IgG и М; если IgG в норме, а IgM отсутствует — показано наблюдение. По ее данным, в 82% случаев рецидив герпетической инфекции не наблюдается в течение 6 месяцев. Таким пациенткам, разрешается планирование беременности.

В случае рецидивов инфекции женщинам после иммунокоррекции назначают базовые противовирусные препараты: ацикловир, валацикловир, зовиракс, вальтрекс. В зависимости от степени иммунодефицита, проводится реабилитация, включающая иммунокоррекцию иммуноглобулином. При этом, по данным Т.Н. Де-

миной, у 87% наступила длительная ремиссия, а 13% женщин проводили дополнительную противовирусную терапию.

Учитывая, что герпетическая инфекция наиболее опасна накануне родов и в родах, нами разработан следующий алгоритм (рис. 18.2), с помощью которого врач акушер-гинеколог может определить вид инфекционного процесса и тактику ведения, а также последовательность действий врача с целью снижения риска инфицирования новорожденного.

При подозрении инфицирования новорожденного необходимо также обследовать ребенка по особому алгоритму (рис. 18.3).

ВИДЫ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА



Рис. 18.2. Генитальный герпес и тактика ведения

Обследование новорожденного с подозрением на герпес-вирусную инфекцию
(при обработке новорожденного **не** обтирать, промокнуть сухой пеленкой)

При отсутствии клинических проявлений герпеса новорожденный не обследуется

Формы клинических проявлений



8.3. Алгоритм обследования новорожденного с подозрением на герпес-вирусную инфекцию

Цитомегаловирусная инфекция

Инфицирование ЦМВ установлено у 88% клинически здоровых женщин детородного возраста и беременных с отягощенным акушерским анамнезом, у 54 (± 6)% детей с органическими поражениями нервной системы в возрасте до 1-го года, у 77 (± 5)% — возрасте от 1 года до 6 лет, у 81 (± 6)% — от 6 до 14 лет. Одной из существенных особенностей проблемы ЦМВ-инфекции являются непреодоленные еще сегодня дистанции между возможностями лабораторной диагностики, практическим использованием этих методов и адекватной интерпретацией полученных результатов. Однако в связи с удивительно многообразным клиническим полиморфизмом и отсутствием нозологически обособленной симптоматики при ЦМВ-инфекции именно корректной лабораторной диагностике следует отвести главенствующую роль.

- Доказано, что высота уровня анти-ЦМВ- IgG не отражает активность патологического инфекционного процесса и не имеет в этом аспекте диагностического значения, характеризуя при скрининге лишь сам факт инфицирования ЦМВ.

- Установлена обратная зависимость между уровнем специфических IgG и репликативной активностью ЦМВ-инфекции: репликативные формы, как правило, обнаруживали у пациентов с низкими (от 54 до 69% всех случаев) и средними (от 19 до 36%) уровнями антител и только в 10-12% случаев — при максимальной их высоте.

- Антитела класса IgG при хронической ЦМВ-инфекции не несут протективной функции и не защищают плод от внутриутробного инфицирования во время беременности, а инфицированных детей — от развития различных ЦМВ-ассоциированных заболеваний.

- Специфические антитела к ЦМВ класса IgM были обнаружены только у 4,8% взрослых и 20,1% детей с повышенными уровнями анти-IgG. При этом только в 19-24% случаев их выявление совпало с обнаружением вирусной ДНК, а в 2,2-5,2% фиксировалось у пациентов с отрицательным результатом тестирования на ДНК ЦМВ, что не позволяет рассматривать этот тест как бесспорный диагностический критерий активности процесса, показание для назначения этиотропной терапии, а при негативных результатах тестирования — как повод для прекращения дальнейшего обследования.

- Лабораторными критериями активной репликации вируса является обнаружение ДНК ЦМВ в различных биосубстратах. Репликативные формы ЦМВ-инфекции у пациентов с повышенными уровнями антител класса IgG диагностированы у 14% клинически здоровых женщин и беременных с отягощенным акушерским анамнезом и у 62,6% детей с органическим поражением нервной системы, что соответственно в 3,0 и 3,8 раза выше, чем результаты обследования этой же группы больных на ВПГ 1/2.

- Цитологический метод исследования с обнаружением в моче и слюне характерно трансформированных эпителиальных клеток-цитомегалов позволяет в 4,2% ДНК-позитивных случаев дополнительно подтвердить репликативную фазу ЦМВ-инфекции, а в 13,4% — имеет самостоятельное диагностическое значение и при наличии клинических показаний может быть использован как критерий назначения и оценки эффективности проводимой противовирусной терапии.

- Показанием для проведения противовирусной терапии при хронической ЦМВ-инфекции, а также основным критерием ее эффективности и продолжительности является наличие у пациента репликативной формы инфекции, подтвержденной (или исключенной) на основании протокольного исследования с определением ДНК ЦМВ как минимум в 3-х биосубстратах (в крови, слюне, моче) и клеток-цитомегалов в слюне и моче.

В зарубежных клиниках существует алгоритм врачебной тактики ЦМВ-инфекции, который предельно прост и практически безальтернативен: лечению, как правило, подлежат только случаи ЦМВ-инфекции у иммунокомпрометированных пациентов, прежде всего у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом. Стереотипный тезис «нет СПИДа — не надо лечить ЦМВ-инфекцию» как чрезмерный балласт сдерживает и ограничивает свободный полет клинической мысли. В неоправданности такого подхода нам неоднократно приходилось убеждаться на практике.

Для объективной оценки ситуации необходимо отметить и другую существующую сегодня крайнюю тенденцию — назначать и проводить этиотропное лечение ЦМВ-инфекции лицам без достаточно веских обоснований, как правило, при латентной форме инфекции, которая вообще не нуждается в лечении. В том числе здоровым серопозитивным к ЦМВ мужьям женщин с отягощенным акушерским анамнезом. Используемые с этой целью ЦМВ класса IgG и высота их титров абсолютно некорректны. Вероят-

ность «попадания в цель» при таком подходе, с учетом частоты обнаружения репликативных форм ЦМВ-инфекции среди серопозитивных по анти-ЦМВ-IgG, не превышает 1:5-1:10. Ничего иного, кроме напрасной траты времени, денег, эмоций и возможных медикаментозных осложнений, такая терапия пациенту не дает.

Противовирусная терапия ЦМВ-инфекции показана пациентам с репликативными формами заболевания, определенной клинической симптоматикой и женщинам с отягощенным анамнезом на этапе планирования беременности. Основным антицитомегаловирусным химиопрепаратом, обладающим выраженным эффектом, является цимевен (ганцикловир) производства компании «Хоффман-Ля Рош» (Швейцария).

Основное правило, которого должен придерживаться акушер-гинеколог, — проводить лечение только в тех ситуациях, когда ожидаемый результат превышает риск развития побочных проявлений, — применимо, на наш взгляд, и при назначении цимевена не только новорожденным, детям в возрасте до 2-х лет и беременным, но и всем пациентам.

В качестве триединого условия для принятия решения о применении антивирусной терапии могут служить результаты адекватной лабораторной диагностики, подтверждающие репликативную активность вируса, клинические показания и врачебная этика, которая не позволит лечащему врачу подвергать жизнь больного неоправданному риску, а также оставить пациента без адекватного и жизненно необходимого лечения.

Апробированная эффективная комбинация противовирусных и иммуномодулирующих препаратов позволяет прервать репликативную активность ЦМВ и перевести инфекционный процесс в иммунокомпетентном организме из неуправляемого в контролируемый с длительной клинической ремиссией.

То есть при репликативных формах ЦМВ-инфекции, независимо от иммунологического фона, на котором она развивается, может быть рекомендовано противовирусное лечение. Показанием для назначения антивирусной терапии иммунокомпетентным лицам является клинически манифестная форма ЦМВ-инфекции в реп-ликативной стадии (обнаружение фрагмента вирусной ДНК в различных биосубстратах и экскреции с мочой и слюной клеток-цитомегалов) с поражением жизненно важных органов и систем, а также при клинически бессимптомной ДНК-позитивной форме хронической ЦМВ-инфекции у женщин с отягощенным акушерским анамнезом в период подготовки к беременности.

Ситуация, сложившаяся сегодня в Украине с лабораторной диагностикой и лечением токсоплазмоза, которых, представлен первой буквой в аббревиатуре «TORCH-инфекции», выглядит удручающе пессимистично. С одной стороны, сотни и, по-видимому, тысячи здоровых детей и взрослых, преимущественно женщин, которым в результате гипердиагностики было необоснованно назначено противопротозойное лечение, как правило, повторными курсами, и также необоснованно (без проведения корректного лабораторного исследования) прерванные беременности. С другой — внутриутробно инфицированные младенцы-инвалиды, матерей которых не обследовали на токсоплазмоз до или хотя бы во время беременности и, соответственно, превентивно не лечили. В результате — врожденный токсоплазмоз и пожизненная инвалидность с наиболее частыми проявлениями в виде органических поражений глаз и нервной системы. В домах-интернатах для незрячих и слабовидящих детей основной контингент формируется именно за счет детей с катарактами, ретинопатиями и другими поражениями глаз, развившимся в результате врожденного токсоплазмоза,

В монографии И.С. Маркова (2002) приведены данные, которые перекликаются с нашими наблюдениями, а именно:

- высота титров/уровней антител класса IgG к токсоплазме, определенные методами РСК, **РИФ**, ИФА и др., не отражает активности специфического инфекционного процесса, не является показанием для назначения противопротозойного лечения и критерием угрозы внутриутробного заражения плода во время беременности, а служит всего лишь скрининговым тестом и свидетельствует о факте предшествующего инфицирования пациента;
- обнаружение IgM к токсоплазме не имеет самостоятельного диагностического значения, поскольку в 16,5% случаев у взрослых и в 7,8% у детей не сопровождается репликативной активностью токсоплазм, а у 6% взрослых и 4,7% детей их персистенция сохраняется длительно — от 8 до 39 месяцев (срок наблюдения), а возможно и пожизненно;
- обнаружение IgA к токсоплазме у 3% взрослых носит ложнопозитивный характер, а у 5,5% беременных во время сероконверсии — ложно-негативный, в связи с чем их выявление может иметь диагностическое значение для решения вопроса о назначении специфической терапии и выработке соответствующих рекомендаций

только при остром токсоплазмозе в случае зафиксированной сероконверсии при наличии клинических симптомов заражения или угрозы инфицирования плода у беременных;

- основным лабораторным критерием назначения и проведения противопротозойной терапии, а также угрозы инфицирования плода во время беременности является обнаружение методом ПЦР-анализа ДНК токсоплазм в крови и моче, что позволило исключить активную форму инфекции у всех 133-х серопозитивных женщин (в том числе у 52-х — во время беременности) и у 93,8% серопозитивных детей, несмотря на наличие в 14-16,5% всех случаев серологически активного профиля токсоплазмоза;

- серологическая диагностика токсоплазмоза, также, как изолированное проведение ПЦР-анализа, не имеет самостоятельного диагностического значения для выработки лечебной тактики и прогноза заболевания и должна быть учтена одновременно и в комплексе с клиническими и (по показаниям) инструментальными данными;

- серопозитивные IgG женщины с наличием IgI к токсоплазме, независимо от обнаруженного уровня/титра антител, при отрицательных результатах однократного тестирования на IgM к токсоплазме, анти-Tox.g.-IgA и в ПЦР-анализе на ДНК к токсоплазме в крови и моче, а также при отсутствии характерных жалоб и клинических симптомов могут быть в дальнейшем исключены во время беременности из группы наблюдения по поводу токсоплазмоза;

- группу риска по внутриутробному инфицированию плода токсоплазмозом составляют серонегативные IgG к токсоплазме женщины, за которыми во время беременности устанавливается иммунологический мониторинг с динамичным тестированием на антитела классов IgM и IgG каждые 4-6 недель, что позволило в 2/18 (11,1%) случаях выявить первопричинную клинически бессимптомную инвазию с репликативной активностью Tox.g. и угрозой инфицирования плода.

Токсоплазмоз может быть отнесен к инфекциям с высоким уровнем поражения населения (63,7% взрослых и 26,8% детей) и низкой заболеваемостью, что обусловлено оппортунистическим характером возбудителя, который вызывает клинически манифестные проявления, как правило, у иммунокомпromетированных лиц, а также у новорожденных в результате их внутриутробного инфицирования.

Известно, что внутриутробное заражение плода может происходить во время беременности у матери. Последствия зависят от срока гестации, при котором произошло инфицирование вирусом краснухи,

Таблица 18.1. Частота инфицирования плода и эмбриопатий при первичном инфицировании беременной, %

Краснуха у беременной	Частота инфицирования плода	Частота эмбриопатий
До 10 суток после последней менструации	<3	3,5 (популяционный риск)
1-11 недель гестации	70-90	25-65
12-17 недель гестации	54	8-20
18-38 недель гестации	20-35	3,5

После 20 недель беременности риск возникновения врожденных пороков развития плода снижается, однако остается риск поражения нервной системы и органов чувств.

Большую тревогу беременные женщины испытывают по поводу возможного инфицирования вирусом краснухи. На основе здравых размышлений, а также в результате опыта зарубежных, отечественных коллег и нашего личного опыта, был разработан следующий алгоритм тактики врача при обследовании беременной на краснуху (рис. 18.4).

Выводы

1. Инфекции у матери в период беременности, включая вирусные, бактериальные, вызываемые простейшими и спирохетами, могут оказывать потенциальный риск заражения плода или новорожденного.

2, Плацента в большинстве случаев защищает плод от инфицирования.

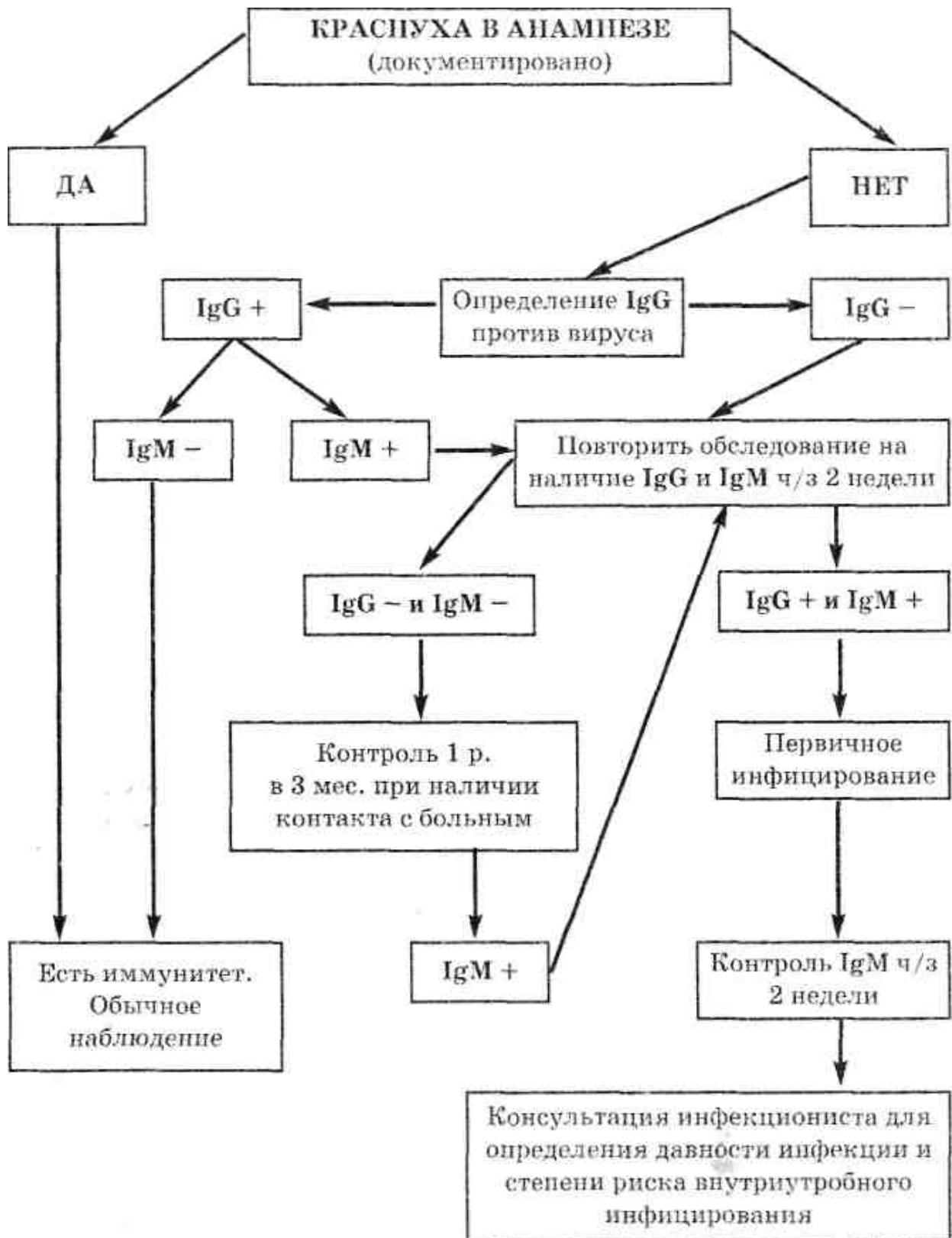


Рис. 18.4. Алгоритм тактики врача при обследовании беременных на краснуху

3. Первичная инфекция в период беременности представляет более серьезную угрозу для плода или новорожденного, нежели рецидивирующая или вторичная инфекция. Это связано с иммунным статусом матери и уровнем воздействия на организм возбудителя.

4. Сходство клинической картины при различных внутриутробных инфекциях не позволяет окончательно расшифровать этиологию заболевания без проведения специальных лабораторных исследований. Достоверность этиологической диагностики TORCH-инфекций только по клиническим данным не превышает 10% (А.Г. Базаламах, Ф.Е. Серебур, 1988).

5. Диагностика специфических перинатальных инфекций во время беременности осложняется особыми проблемами, так как большинство материнских инфекций являются асимптомными или симптомы являются похожими на острые респираторные инфекции.

6. Лечение виростатиками, назначенное в латентную фазу любой из TORCH-инфекций, клинически неэффективно, способствует формированию фармакорезистентных штаммов вируса, сопровождается неоправданными побочными действиями препаратов, не говоря уже о бессмысленном бремени материальных затрат для пациентов и их семей.

7. Вероятность «прицельного попадания» этиотропных препаратов, назначенных без определения репликативной активности возбудителей, колеблется (с учетом установленной Марковым частоты реактивации хронических инфекций) от 0,5-2,0:10 при герпесассоциированных заболеваниях до 0-0,6:10 при токсоплазмозе.

8. Определение «диагностического» уровня /титра специфических антител класса IgG и динамика его колебания в парных сыворотках при хронических герпетических инфекциях и ранее перенесенном инфицировании токсоплазмозом утратило свой смысл в качестве критерия активной формы заболевания и показания для назначения соответствующей этиотропной терапии и может быть использовано лишь для назначения соответствующего скрининга серопозитивных лиц и выявления случаев сероконверсий у первично инфицированных пациентов.

9. Понятие «серологически активный профиль» при герпетических инфекциях и токсоплазмозе достаточно редко (с учетом продолжительности циркуляции тестируемых антител классов IgM и IgA) совпадает с истинной (репликативной) активностью инфекционного процесса, может носить как ложнопозитивный, так и ложнонегативный (в плане наличия в момент тестирования репли-

кативных форм возбудителя) характер и не имеет самостоятельного диагностического значения для назначения этиотропной терапии.

10. Единственным лабораторным критерием назначения, эффективности проведения и продолжительности (в некоторых случаях) этиотропной терапии хронических рецидивирующих герпетических инфекций и токсоплазмоза в настоящее время является определение репликативной активности возбудителя путем обнаружения фрагментов ДНК в различных биосубстратах одним из наиболее распространенных методов ДНК-исследований — полимеразной цепной реакцией, результаты которой рассматривают как современный более чувствительный и технически более доступный эквивалент культуральным методам выделения возбудителей.

11. Большое значение для профилактики внутриутробного инфицирования плода имеет преконцепционная подготовка супружеской пары к зачатию, а во время беременности при сексуальных контактах использовать для профилактики ЗППП презервативы.

ЛИТЕРАТУРА

Внутриклеточные инфекции и состояние здоровья детей в XXI веке // Материалы международной научно-практической конференции, посвященной 75-летию ДГМУ им. М. Горького. — Донецк, 2005. — 186 с.

Дяденко Л.В., Коломейцева А.Г., Скрипниченко Н.Я., Лисяна Г.А. и др. Коррекция микробиоценоза половых путей у беременных с лейомиомами с использованием терджинана // Репродуктивное здоровье женщины. — 2003. — №2. — С. 17-22.

К вопросу о диагностике внутриутробной инфекции у новорожденных / Л.Л. Нисевич, Е.В., Е.Л. Королькова и др. // Акушерство и гинекология. — 1998. — № 3. — С. 16-20.

Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий: Руководство для врачей. — 5-е изд. — СПб.: Омега, 2000. — 572 с.

Марков И.С., Маркова Е.И. Сравнительный анализ современных методов лабораторной диагностики (ИФА, ПЦР) TORCH-инфекций // Лаб. диагностика. — 1999. — № 3. — С. 43-47.

Марков И.С. Диагностика и лечение герпетических инфекций и токсоплазмоза: Сб. статей — К.: «Арт ЭК», 2002, — 192 с, ил, 16 с.

Невынашивание беременности: проблемы и тактика лечения / Под ред. В.К. Чайки, Т.Н. Деминой. — Севастополь-Донецк: Вебер, 2001. — 262 с.

Орехов К.Ц. Внутриутробные инфекции и патология новорожденных. — М.: Медпрактика-М, 2002. — 148 с.

Чайка В.К., Квашенко В.П. Современное направление амбулаторной помощи в акушерстве и гинекологии. — Донецк: ООО «Лебедь», 2008. -С. 282-317.

Чайка В.К., Остапенко О.И., Могилевкина ИЛ. Диагностика, терапия, профилактика: Метод, рекомендации. — 2004. — 32 с.

Шабалова Н.П. Современная терапия в неонатологии. — М.: Медпресс, 2000.

Jorge E. Tolosa Praktical aspects of trating asymptomatic bacteria during preynancy — WHO Reproductive Heals Librari, № 6 Geneva, World Health Organizathion 2003 [WHO/RHRO 35],

Congenital and perinatal infection: Prevention, diagnosis and treatment // Editedby M.L. Newell and J. McIntyre. — London, 2000. — 442 p.

O'Brien J.J., Campoli-Richards D.M. Acyclovir. An updated review of its antiviral oektiviti, pharmacokinetic properties and therapoutic offieacy. *Drugs.* — 1989. — N 37 (3). — P. 233-309.

Smaill F. Antibiotics for asymptomatic bacteria in pregnancy [Cochran Reviен] In: The Cochran Librari Issueu, 2002, Oxford: Update Seftware.

Перечень сокращений, используемых в книге

АБ	— антибиотики
АД	— артериальное давление
АМН	— Академия медицинских наук Украины
АОЗ	— антиоксидантная защита
АУФОК	— ультрафиолетовое облучение аутокрови
АФС	— антифосфолипидный синдром
ББ	— бессимптомная бактериурия
ББС	— бессимптомная бактериоспермия
БППП	— болезни, передающиеся половым путем
ВВК	— вульвовагинальный кандидоз
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ВПГ	— вирус простого герпеса
ВРТ	— вспомогательные репродуктивные технологии
ГВЗ	— гнойно-воспалительные заболевания
ГС	— гемосорбция
ГСС	— гнойно-септические заболевания
ГСО	— гнойно-септические осложнения
ГФ	— гемофильтрация
ДВС	— диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДРЦОМД	— Донецкий региональный центр охраны материнства и детства
ЗППП	— заболевания, передающиеся половым путем
ИППП	— инфекции, передаваемые половым путем

----- *Перечень сокращений* -----

ИСД	— инсеминация спермой донора
ИСМ	— инсеминация спермой мужа
ИФА	— иммуноферментный анализ (ELISA)
КОЕ /мл	— колониеобразующая единица
ЛГ	— лютеинизирующий гормон
ЛМ	— лактационный мастит
ЛУ	— лимфатические узлы
МВТ	— микобактерия туберкулеза
МЖ	— молочная железа
ОТ	— озонотерапия
ОФР	— озонированный физиологический раствор
ОСА	— отягощенный соматический анамнез
ОЦП	— объем циркулирующей плазмы
ПА	— плазмаферез
ПАСК	— парааминосалициловая кислота
ПБ	— пиелонефрит беременных
ПЛ	— плацентарный лактоген
ПМЛР	— пузырно-мочеточниково-лоханочный рефлюкс
ПРЛ	— пролактин
ПЦР	— полимеразно-цепная реакция
ПЭ	— перенос эмбриона
РИА	— радиоиммунный анализ
РИФ	— реакция иммунофлюоресценции
РН	— реакция нейтрализации
РИГА	— реакция непрямой гемагглютинации
РОВОАК	— рентгеноблученная вне организма аутокровь
РСК	— реакция связывания комплемента
СМЖ	— спинномозговая жидкость
СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
СПКЯ	— синдром поликиетозных яичников
СПОН	— синдром полиорганной недостаточности
СРВ	— С-реактивный белок
СЭИ	— синдром эндогенной интоксикации
ТМГ	— трансфизиологические методы гемокоррекции
ТТГ	— тиреотропный гормон
УВМП	— уродинамика верхних мочевых путей
УГИ	— урогенитальные инфекции

----- *Перечень сокращений* -----

УЗИ	— ультразвуковое исследование
ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ФПН	— фетоплацентарная недостаточность
ЦИК	— циклические иммунные комплексы
ЦМВ	— цитомегаловирусная инфекция
ЧЛС	— чашечно-лоханочная система
ЭАТ	— экстракорпоральная антибиотикотерапия
ЭКО	— экстракорпоральное оплодотворение
ЭКО-ПЭ	— экстракорпоральное оплодотворение с переносом эмбриона в полость матки
ЭФТ	— экстракорпоральная фармакотерапия
анти-HBc	— антитела к ядерному антигену гепатита B
анти-HBc IgM	— антитела к ядерному антигену гепатита B (IgM-)
анти-HBe	— специфические антитела к HbeAg
анти-HBsAg	— антитела к поверхностному антигену гепатита B
анти-HDV	— антитела вирусного гепатита Д
ЦМВ	— цитомегаловирусная инфекция
HbeAg	— е-антиген гепатита B
HbsAg	— поверхностный антиген гепатита B
HBV	— вирусный гепатит B
HCV	— вирусный гепатит C
HDV	— вирусный гепатит Д
HDVAg	— специфический антиген гепатита Д
HEV	— вирусный гепатит E
Spt	— сперматозоид

Авторский коллектив

Главный редактор — д-р мед. наук, проф.,
чл.-кор. АМН Украины В.К. Чайка

Доктора медицинских наук, профессора

Демина Т.Н.	Квашенко В.П.
Матыцина Л.А.	Могилевкина И.А.
Чайка А.В.	Яковлева Э.Б.

Кандидаты медицинских наук

Акимова И.К.	Ласачко С.А.
Антонова О.Л.	Левченко И.И.
Бабенко О.М.	Луцик В.В.
Бабич Т.Ю.	Мещеринова Г.В.
Банникова Т.В.	Морозова Н.А.
Батман Ю.А.	Носенко Е.Н.
Бичевская Р.Г.	Попова М.В.
Говоруха И.Т.	Роговая О.Н.
Гриценко Л.З.	Сергиенко М.Ю.
Гюльмамедова И.Д.	Севостьянова Т.В.
Железная А.А.	С л ю с а р ь Т.Н.
Жилка Л.Я.	Халецкий Ю.М.
Иотенко Б.А.	Чермных С.В.
Каверина В.А.	Шемякина Н.Н.
Корниенко СМ.	Шпатусько Н.И.

Врачи

Адамова Г.М.	Остапенко О.И.
Бессонов Д.А.	Соловьев А.И.
Гейнц Н.Е.	Сурина Н.В.
Михно Н.Г.	Фирсова Н.А.
Неретина Е.Ф.	Чайка К.В.
Новикова И.В.	Яценко В.Ю.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	5
Глава 1. Микробиология репродуктивного тракта здоровой женщины (Антонова О.Л., Говоруха И.Т., Гриценко Л.З., Чайка КВ.).....	11
Глава 2. Общая характеристика инфекций при беременности (Севастьянова Т.В., Батман ЮА.).....	29
Глава 3. Лабораторная диагностика акушерских и перинатальных инфекций (Могилевкина И А., Севастьянова Т.В.).....	43
Глава 4. Преинатальная диагностика инфекций (Соловьев А.И., Севастьянова Т.В.).....	72
Глава 5. Врожденные инфекции (Чайка В.К., Жилка Н.Я., Сурина Н.В., Фирсова НА,, Иогпенко БА., Новикова И.В., Шемякина Н.Н., Корниенко СМ., Каверина ВА,, Роговая О.Н., Батман ЮА., Бессонов ДА., Михно Н.Г., Мещеринова Г.В., Соловьев А.И., Биневская Р.Г.).....	98
5.1. Токсоплазмоз.....	98
5.2. Краснуха.....	112
5.3. Цитомегаловирусная инфекция	124
5.4. Вирус простого герпеса	138
5.5. Парвовирус В 19.....	153
5.6. Вирус ветряной оспы — опоясывающего лишая	161
5.7. Сифилис	173
5.8. ВИЧ-инфекция	186
5.9. Энтеровирусы.....	204
5.10. Папилломавирусные инфекции	209
5.11. Листериоз.....	224
5.12. Корь.....	232
5.13. Вирусный паротит /свинка/	238
5.14. Грипп /инфлюэнца/	242
Глава 6. Вирусные гепатиты (Яковлева Э.Б., Батман ЮА.).....	250
Глава 7. Инфекции мочевыделительной системы при беременности (Демина Т.Н.)	267

----- Содержание -----	
Глава 8. Грибковые, микробактериальные и необычные бактериальные инфекции при беременности (Бабич Т.Ю., Гейнц Н.Е.)	288
Глава 9. Амниотические воды. Амниотическая оболочка и инфекции (Антонова О.Л., Говоруха И.Т., Железная АА., Соловьева И., Шпатусько Н.И.)	311
Глава 10. Инфекции в послеродовом периоде (Чайка В.К., Слюсарь Т.И., Банникова Т.Е., Халецкий Ю.М., Ласачко С.А., Неретина Е.Ф., Роговая О.Н., Морозова Н.А., Левченко И.И.)	347
10.1. Послеродовые эндометриты	347
10.2. Инфекционные осложнения при эпизиотомии	357
10.3. Послеродовые маститы	374
10.4. Сепсис и септический шок в акушерстве	388
Глава 11. Особенности фармакотерапии инфекций во время беременности (Роговая О.Н., Бабенко О.М.)	407
Глава 12. Современные методы трансфузиологической гемокоррекции в лечении инфекций (Чермных С.В.)	420
Глава 13. Инфекции репродуктивного тракта (Чайка В.К., Севастьянова Т.В., Могилевкина И.А.)	448
13.1. Инфекции, передающиеся половым путем /гонорея, трихомоназная инфекция, хламидийная инфекция/ (Каверина В.А., Говоруха И.Т., Гриценко Л.З.)	455
13.2. Эндогенные инфекции /бактериальный вагиноз, генитальный кандидоз/ (Антонова О.Л., Бессонов Д.А.)	508
Глава 14. Эндоскопия в диагностике и лечении заболеваний, передающихся половым путем (Чайка А.В., Носенко Е.Л.)	539
Глава 15. Инфекции, как одна из основных причин бесплодия в браке (Акимов И.К., Попова М.В., Луцук В.В.)	558
Глава 16. Инфекционные факторы, ограничивающие показания к вспомогательным репродуктивным технологиям (Гюльмамедова И.Д.)	568

Глава 17. Урогенитальные инфекции у девочек и девочек-подростков (Матыцина Л.Л., Сергиенко М.Ю., Яценко В.Ю.)	579
Глава 18. Современные подходы к ведению женщин с перинатальными инфекциями на этапах планирования беременности и во время беременности (Квашенко В.П., Остапенко О.И., Адамова Г.М.)	609
Перечень сокращений, используемых в книге.....	630
Авторский коллектив	633